

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 22 日 (22.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/087749 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/84, A61K 31/517,  
A61P 3/10, 9/10, 11/08, 13/04, 19/10, 25/00, 29/00, 43/00,  
C07D 401/04, 405/04, 409/04

[JP/JP]; (JP). 布施 英一 (FUSE, Eiichi) [JP/JP]; (JP). 野  
本 裕二 (NOMOTO, Yuji) [JP/JP]; (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004565

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 15 日 (15.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願2004-073322 2004 年 3 月 15 日 (15.03.2004) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和▲醗  
▼酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁  
目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里 宜資  
(NAKASATO, Yoshisuke) [JP/JP]; (JP). 新井 恵理  
(ARAI, Eri) [JP/JP]; (JP). 魚地 由美子 (UOCHI, Yu-  
miko) [JP/JP]; (JP). 佐久間 隆史 (SAKUMA, Takashi)  
[JP/JP]; (JP). 倉澤 真理子 (KURASAWA, Mariko)

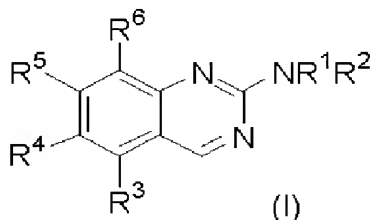
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2-AMINOQUINAZOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-アミノキナゾリン誘導体



(57) Abstract: A 2-aminoquinazoline derivative represented by the formula (I) (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, etc.; R<sup>3</sup> represents (un)substituted aryl, (un)substituted aromatic heterocyclic group, etc.; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, etc., provided that not both are hydrogen; and R<sup>6</sup> represents hydroxy or (un)substituted lower alkoxy) or a pharmacologically acceptable salt of the derivative.





(57) 要約:

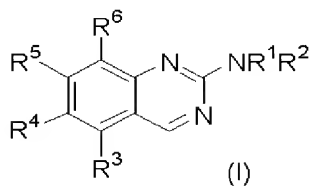
式(I)

(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、

$R^3$ は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、

$R^4$ 及び $R^5$ は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表すが、同時に水素原子にはならず、

$R^6$ はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩等を提供する。



## 明 細 書

## 2-アミノキナゾリン誘導体

## 技術分野

[0001] 本発明は、ホスホジエステラーゼ (PDE) -IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等に関する。

## 背景技術

[0002] 従来から、多くのホルモンや神経伝達物質が、細胞内二次メッセンジャーであるアデノシン3',5'-サイクリックモノホスフェート(cAMP)またはグアノシン3',5'-サイクリックモノホスフェート(cGMP)の濃度を上昇させることによりその作用を発現することが知られている。cAMP及びcGMPの細胞内濃度は、その生成と分解により制御されており、これらの分解は、PDEによって行われる。従って、PDEを阻害することは、これら細胞内二次メッセンジャーの濃度を上昇させることになる。PDEには現在までに8種のアイソザイムが存在することが明らかにされており、アイソザイム選択的なPDE阻害剤は、そのアイソザイムの生理的意義及び生体内の分布に基づく薬理的効果を発揮するものと期待される[トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacological Science)、1990年、第11巻、p.150;同、1991年、第12巻、p.19;バイオケミカル&バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical & Biophysical Research Communications)、1998年、第250巻、p.751]。

[0003] 炎症性白血球細胞の細胞内cAMP濃度を上昇させると、その活性化を抑制できることが知られている。白血球細胞の活性化は、腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )をはじめとした炎症性サイトカインの分泌、細胞間粘着分子(ICAM)等の細胞接着分子の発現とそれに引き続く細胞浸潤を招く[ジャーナル・オブ・モレキュラー・アンド・セルラー・カルジオロジー(Journal of Molecular and Cellular Cardiology)、1989年、第12巻(Suppl. II)、S61]。

[0004] 気管平滑筋細胞内のcAMP濃度を上昇させると、その収縮を抑制できることが知られている[ティー・ジェイ・トーフイー・イン・ディレクションズ・フォー・ニュー・アンチアスマ・ドラッグズ(T. J. Torphy in Directions for New Anti-Asthma Drugs)、エス・アール

・オドナーネル(S. R. O'Donnell)ら著、1988年、p.37、ビルクハウザー出版(Birkhauser-Verlag)]。気管平滑筋の収縮は、気管支喘息の主たる病態である。また心筋虚血等の虚血再灌流臓器障害では、病変部に好中球等の炎症性白血球細胞の浸潤が認められる。これら炎症性細胞や気管平滑筋細胞では、主としてPDE-IVがcAMPの分解に関与することが明らかになっている。従って、PDE-IV選択的な阻害剤は、炎症性疾患や気道閉塞性疾患、虚血性疾患等に対し予防及び／または治療効果を有することが期待できる。

[0005] PDE-IV阻害剤は、cAMP上昇を伴うことにより、TNF $\alpha$ 、インターロイキン(IL)-8等の炎症性サイトカインの分泌を抑制することから、これら炎症性サイトカインにより伝播される炎症反応等の進展・遷延化を防止しうることが期待される。例えば、TNF $\alpha$ は、筋肉及び脂肪細胞のインシュリン受容体のリン酸化機構を低下させ、インシュリン抵抗性糖尿病の一因となることが報告されている[ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(Journal of Clinical Investigation)、1994年、第94巻、p.1543]。同様に、TNF $\alpha$ がリウマチ、多発性硬化症、クローン病等の自己免疫疾患の発症進展に関与しており、それらの疾患にPDE-IV阻害剤が有効である可能性が示唆されている[ネイチャー・メディシン(Nature Medicine)、1995年、第1巻、p.211;同、1995年、第1巻、p.244]。

[0006] また、透析後や癌患者の疲労感に対するTNF $\alpha$ の関与が報告されている[インターナショナル・ジャーナル・オブ・アーティフィシャル・オーガズ(International Journal of Artificial Organs)、1998年、第21巻、p.83;オンコロジー・ナーシング・フォーラム(Oncology Nursing Forum)、1992年、第19巻、p.419]。従って、PDE-IV阻害剤は、疲労、倦怠等の改善に有効であることが期待できる。

[0007] PDE-IV阻害剤が、骨粗鬆症の動物モデルである、癌性骨減少モデル、座骨神経切除モデル及び卵巣摘出モデルにおいて、治療効果を示し、骨粗鬆症治療薬となる可能性が示唆されている[ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Japanese Journal of Pharmacology)、1999年、第79巻、p.477]。

尿管の弛緩は、結石の排出を促進することが知られているが、PDE-IV阻害剤は、尿管の蠕動運動を抑制することから、尿路結石の予防及び／または治療に有効であ

る可能性が示唆されている[ジャーナル・オブ・ウロロジー (Journal of Urology)、1998年、第160巻、p.920]。

[0008] 一方、2-アミノキナゾリン誘導体を含む降圧剤(特許文献1参照)、PDE阻害剤(特許文献2参照)、PDE-IV阻害剤(特許文献3参照)、セリン／スレオニンプロテインキナーゼ調整剤(特許文献4参照)、抗菌剤(特許文献5参照)、ニューロペプチドリガンド(特許文献6参照)、現像液組成物(特許文献7参照)等が知られている。

特許文献1:特開昭39-25050号公報

特許文献2:国際公開第93/07124号パンフレット

特許文献3:国際公開第98/22460号パンフレット

特許文献4:国際公開第98/50370号パンフレット

特許文献5:米国特許6156758号明細書

特許文献6:国際公開第03/26667号パンフレット

特許文献7:特開平6-324437号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

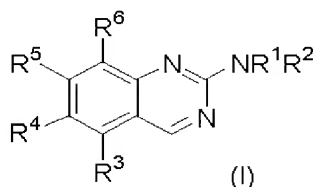
[0009] 本発明の目的は、PDE-IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、以下の(1)〜(36)に関する。

(1) 式(I)

[0011] [化1]



[0012] (式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表

すか、または $R^1$ 及び $R^2$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成し、 $R^3$ は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すが、同時に水素原子にはならず、 $R^6$ はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

- [0013] (2)  $R^1$ 及び $R^2$ が同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- (3)  $R^1$ 及び $R^2$ が同一または異なって水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- (4)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- (5)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル、エチルまたはイソプロピルである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [0014] (6)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がシクロプロピルまたはシクロプロピルメチルである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- (7)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がアリールである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(8)  $R^3$ が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である前記(1)～(7)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(9)  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである前記(1)～(7)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(10)  $R^3$ が置換もしくは非置換のアリールである前記(1)～(7)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0015] (11)  $R^3$ が置換もしくは非置換のフェニルである前記(1)～(7)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(12)  $R^3$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基である前記(1)～(7)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(13)  $R^4$ または $R^5$ がホルミルまたはカルボキシである前記(1)～(12)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(14)  $R^4$ が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである前記(1)～(12)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15)  $R^4$ がカルボキシで置換された低級アルキルまたはカルボキシで置換された低級アルケニルである前記(1)～(12)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0016] (16)  $R^4$ が置換もしくは非置換のアリールである前記(1)～(12)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(17)  $R^4$ がカルボキシで置換されたアリールである前記(1)～(12)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(18)  $R^5$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルケニルである前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(19)  $R^5$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環

基である前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(20)  $R^5$ がカルボキシで置換された低級アルキル、カルボキシで置換された低級アルケニル、カルボキシで置換されたアリール、カルボキシで置換された芳香族複素環基またはカルボキシで置換された脂環式複素環基である前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0017] (21)  $R^5$ がカルボキシで置換された低級アルキルである前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(22)  $R^5$ がカルボキシで置換されたアリールである前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(23)  $R^5$ がカルボキシで置換されたフェニルである前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(24)  $R^5$ がカルボキシで置換された芳香族複素環基である前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(25)  $R^5$ がカルボキシで置換された脂環式複素環基である前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0018] (26)  $R^5$ がカルボキシメチルで置換された脂環式複素環基である前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(27)  $R^5$ がハロゲンである前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(28)  $R^6$ が置換もしくは非置換の低級アルコキシである前記(1)～(27)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(29)  $R^6$ がメキシである前記(1)～(27)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(30)  $R^6$ がヒドロキシである前記(1)～(27)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0019] (31) 前記(1)～(30)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。



(32) 前記(1)～(30)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ(PDE)-IV阻害剤。

(33) 前記(1)～(30)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ(PDE)-IVの機能に関与する疾患の予防及び／または治療剤。

(34) 前記(1)～(30)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、ホスホジエステラーゼ(PDE)-IVの機能に関与する疾患の予防及び／または治療方法。

(35) ホスホジエステラーゼ(PDE)-IV阻害剤の製造のための、前記(1)～(30)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(36) ホスホジエステラーゼ(PDE)-IVの機能に関与する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記(1)～(30)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

### 発明の効果

[0020] 本発明により、PDE-IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等が提供される。

### 発明を実施するための最良の形態

[0021] 以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)の各基の定義において、

(i) ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

(ii) 低級アルキル及び低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば炭素数1～10の、直鎖状または分枝鎖状のアルキルが挙げられ、より具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

(iii) シクロアルキル及びシクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば炭素

数3〜10のシクロアルキルが挙げられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。

[0022] (iv) 低級アルケニルとしては、例えば炭素数2〜10の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、6-オクテニル、2,6-オクタジエニル、9-デセニル等が挙げられる。

(v) シクロアルケニルとしては、例えば炭素数3〜10のシクロアルケニルが挙げられ、より具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデセニル等が挙げられる。

[0023] (vi) アリール及びアラルキルのアリール部分としては、例えば炭素数6〜14のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。

(vii) アラルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキル(ii)から水素原子を1つ除いたものと同義である。

[0024] (viii) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3〜8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはピリジル、ピリドニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、フラザニル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラザニル、プリニル、アクリジニル、カルバゾリル等が挙げられる。

(ix) 脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3〜8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる

少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。

(x) 低級アルカノイルとしては、例えば炭素数1〜8の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイルが挙げられ、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が挙げられる。

[0025] (xi) 隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基(該単環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)、3〜8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性芳香族複素環基(該縮環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)等が挙げられ、より具体的にはピロリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル等が挙げられる。

(xii) 隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基(該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)、3〜8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基(該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル等が挙げられる。

[0026] (xiii) 置換低級アルキル、置換シクロアルキル、置換低級アルケニル、置換シクロアルケニル、置換低級アルコキシ、置換シクロアルコキシ、置換低級アルカノイル、置換アリール、置換芳香族複素環基、置換脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒に

なって形成される置換芳香族複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、メルカプト、スルホ、シアノ、カルボキシ、メチレンジオキシ、カルバモイル、スルファモイル、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルチオ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、芳香族複素環基、脂環式複素環基、置換もしくは非置換のシクロアルキル(該置換シクロアルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキル(該置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のモノまたはジ低級アルキルアミノ(該置換モノまたはジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ等が挙げられる)等が挙げられる。なお、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換アリール、置換芳香族複素環基、置換脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換芳香族複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換芳香族複素環基における置換基は、上記の置換基に加え置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、芳香族複素環基、脂環

式複素環基等が挙げられる)であってもよい。また置換アリールは、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、2-オキシジヒドロベンゾオキサゾリルまたは2-オキシジヒドロベンゾチアゾリルであってもよい。さらに、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換脂環式複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換脂環式複素環基における置換基はオキノであってもよい。

[0027] ここで、ハロゲン、低級アルキル及び低級アルコキシの低級アルキル部分、シクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、アリール及びアラルキルのアリール部分、アラルキルのアルキレン部分、芳香族複素環基、脂環式複素環基及び低級アルカノイルはそれぞれ前記ハロゲン(i)、低級アルキル(ii)、シクロアルキル(iii)、低級アルケニル(iv)、シクロアルケニル(v)、アリール(vi)、アラルキルのアルキレン部分(vii)、芳香族複素環基(viii)、脂環式複素環基(ix)及び低級アルカノイル(x)と同義である。

[0028] 低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル及び低級アルキルチオの低級アルキル部分は、前記低級アルキル(ii)と同義である。なお、ジ低級アルキルアミノ及びジ低級アルキルカルバモイルにおける2つの低級アルキル部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。

[0029] 低級アルキニルとしては、例えば炭素数2〜6の直鎖状または分枝鎖状のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、プロパルギル、3-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等が挙げられる。

アリールオキシ、アラルキルオキシ及びアロイルのアリール部分は、前記アリール(vi)と同義である。

[0030] アラルキルオキシのアルキレン部分は、前記低級アルキル(ii)から水素原子を1つ除いたものと同義である。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば薬理学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等が挙げられる。薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、重

鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0031] 化合物(I)の中には種々の立体異性体、位置異性体、幾何異性体、互変異性体等が存在し得るものがある。本発明はこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で通常用いられる方法、例えば、官能基の保護、脱保護[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)、1999年等参照]等の手段に付すことにより容易に製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

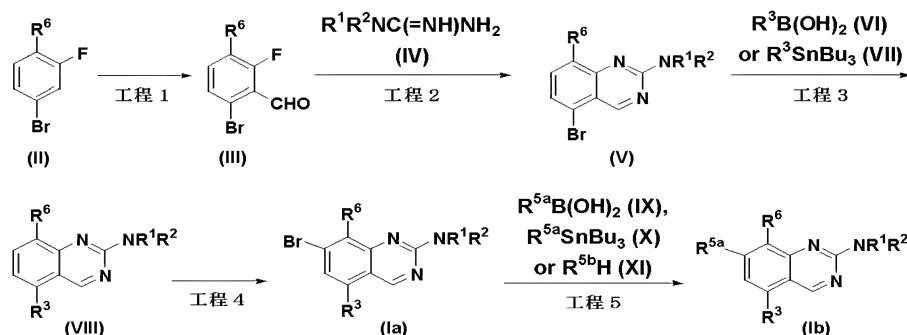
#### 製造法

化合物(I)は、例えば以下の製造法1〜7に記載の反応工程に従って得ることができる。なお、以下の製造法及び表におけるMe、Et及びBuは、それぞれメチル、エチル及びブチルを表す。

#### 製造法1

化合物(I)のうち、 $R^4$ が水素原子であり、 $R^5$ が $R^{5a}$ (式中、 $R^{5a}$ は置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)である化合物(Ib)は、例えば以下に示す製造法1によって得ることができる。

[0032] [化2]



[0033] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 及び $R^6$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{5b}$ は置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)

#### 工程1

化合物(III)は、化合物(II)を溶媒中、1〜5当量の塩基存在下、1〜20当量のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)と反応させることにより得ることができる。

[0034] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン等を用いることができ、好ましくはTHFを用いることができる。

塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウム(ビストリメチルシリル)アミド等を用いることができ、好ましくはLDAを用いることができる。

[0035] 反応は $-78 \sim 0$  °Cの間の温度、好ましくは $-78$  °Cにおいて、5分から48時間程度で完了する。

化合物(II)は市販品として、または4-ブromo-2-フルオロフェノール(市販品)より、公知のヒドロキシのアルキル化法[例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> edition)、グリーン(T.W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)、145頁(1999年)等参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 工程2

本工程は公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(Journal of Heterocyclic Chemistry)、34巻、385頁(1997年)参照]またはそれに準じ

た方法で行うことができる。

- [0036] 化合物(V)は、化合物(III)を溶媒中、1〜20当量の塩基存在下、1〜20当量の化合物(IV)と反応させることにより得ることができる。

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、DMF、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)等を用いることができ、好ましくはDMAを用いることができる。

- [0037] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等を用いることができ、好ましくは炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを用いることができる。

反応は室温から180℃の間の温度、好ましくは160℃において、5分から48時間程度で完了する。

- [0038] 化合物(IV)は市販品として、または公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、57巻、2497頁(1992年)参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

### 工程3

化合物(VIII)は、化合物(V)を溶媒中、0.1〜10当量の塩基及び0.001〜1当量のパラジウム触媒存在下、1〜20当量の化合物(VI)または(VII)と反応させることにより得ることができる。

- [0039] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMA、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくは水とジオキサンの1対2混合液を用いることができる。

- [0040] 塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウ



ム、ナトリウムtert-ブトキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、ジソプロピルエチルアミン等を用いることができ、好ましくは炭酸ナトリウムを用いることができる。なお、化合物(VII)を用いる場合は、塩基を用いなくてもよい。

[0041] パラジウム触媒としては、パラジウム源として例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム及びそのクロロホルム付加物等を用いることができ、配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、o-トリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-(ビスジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ジ-tert-ブチルジフェニルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル等を用いることができ、これらをパラジウムに対して1〜10当量用いるのが好ましい。なお、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物等の、反応を行うのに適切な配位子が予めパラジウムに配位した市販試薬を用いることもできる。

[0042] 反応は、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは100℃において、5分から48時間程度で完了する。

化合物(VI)及び化合物(VII)は市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座、12巻、日本化学会(1978年)等参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 工程4

化合物(Ia)は、化合物(VIII)を溶媒中、1〜20当量の臭素と反応させることにより得ることができる。

[0043] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えば酢酸、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン、THF、酢酸エチル等を用いることができ、好ましくは酢酸を用いることができる。

反応は0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは60℃において5分から48時間程度で完了する。

[0044] 臭素の代わりに例えば、N-ブロモコハク酸イミド、ピロリドントリブロミド、臭化第一銅またはピリジニウムトリブロミド等を用い、それぞれの試薬に適した反応溶媒を用いて実施することもできる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジメトキシエタン、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

#### 工程5

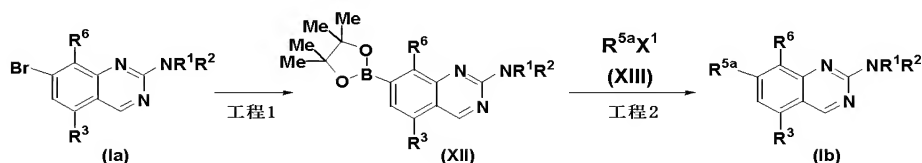
化合物(Ib)は、化合物(Ia)と化合物(IX)もしくは化合物(X)を用い、工程3と同様の反応を行うか、または同様の条件下で化合物(Ia)を化合物(XI)と反応させることにより得ることができる。

[0045] 化合物(IX)及び化合物(X)は市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座、12巻、日本化学会(1978年)等参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 製造法2

化合物(Ib)は、例えば以下に示す製造法2によっても得ることができる。

[0046] [化3]



[0047] (式中、X<sup>1</sup>は、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の有機合成化学で通常用いられる脱離基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5a</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程1

化合物(XII)は、化合物(Ia)とビス(ピナコレート)ジボロン(市販品)を用い、製造法1の工程3と同様の反応を行うことにより得ることができる。

#### 工程2

化合物(Ib)は、化合物(XII)と化合物(XIII)を用い、製造法1の工程3と同様の反応

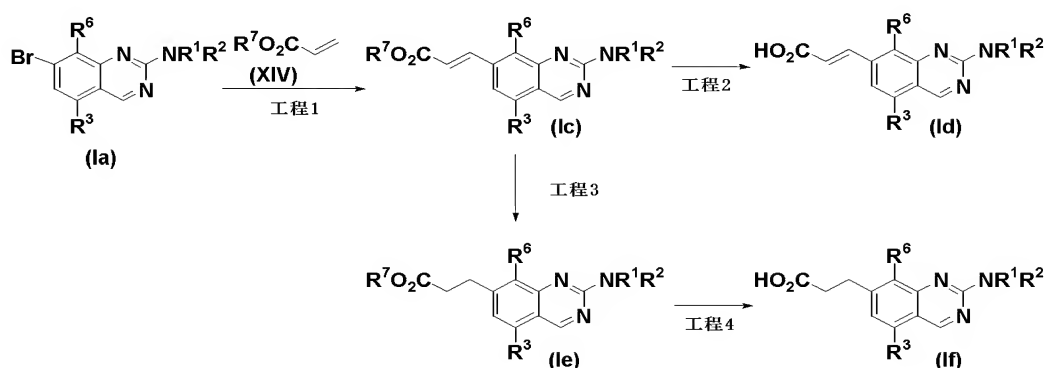
を行うことにより得ることができる。

[0048] 化合物(XIII)は市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座、14巻、日本化学会(1978年)等参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

### 製造法3

化合物(I)のうち、 $R^4$ が水素原子であり、 $R^5$ が2-カルボキシエテニルである化合物(I<sub>d</sub>)、及び $R^4$ が水素原子であり、 $R^5$ が2-カルボキシエチルである化合物(I<sub>f</sub>)は、例えば以下に示す製造法3によって得ることができる。

[0049] [化4]



[0050] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^6$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^7$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)

### 工程1

化合物(I<sub>c</sub>)は、化合物(I<sub>a</sub>)を溶媒中、0.1〜10当量の塩基及び0.001〜1当量のパラジウム触媒存在下、1〜20当量の化合物(XIV)と反応させることにより得ることができる。

[0051] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、1,2-ジクロロエタン、DMA、DMF、DMSO、ジオキサン、THF、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウ

ム、ナトリウム tert-ブトキシド、DBU、ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミンを用いることができる。

[0052] パラジウム触媒としては、パラジウム源として例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム及びそのクロロホルム付加物等を用いることができ、配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、o-トリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-(ビスジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ジ-tert-ブチルジフェニルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル等を用いることができ、これらをパラジウムに対して1〜10当量用いるのが好ましい。なお、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物等の、反応を行うのに適切な配位子が予めパラジウムに配位した市販試薬を用いることもできる。

[0053] 反応は、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは100 °Cにおいて、5分から48時間程度で完了する。

化合物(XIV)は市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座、12巻、日本化学会(1978年)等参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 工程2

化合物(Id)は、化合物(Ic)を無溶媒もしくは溶媒中、1〜200当量の塩基、もしくは触媒量〜200当量の酸を反応させることにより、得ることができる。

[0054] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、DMF、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくは水とメタノールの1対4混合液を用いることができる。

[0055] 塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等を用いることができ、好ましくは水酸化リチウムを用いることができる。

酸としては塩酸、硫酸、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素等を用いることができ、好ましくはトリフルオロ酢酸を用いることができる。

- [0056] 反応は、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において、5分から48時間程度で完了する。

### 工程3

化合物(Ie)は、化合物(Ic)を接触還元反応に付すことにより得ることができる。

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル、THF、ジオキサン、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくはエタノールを用いることができる。

- [0057] 接触還元反応の条件としては、触媒量から過剰量の例えばパラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等の接触還元反応に通常用いられる触媒の存在下、常圧から50000kPaの水素圧下または1〜200当量のギ酸、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、トリエチルシラン等の水素供与体の存在下、必要に応じ1〜200当量のアンモニア、酢酸、塩酸、硫酸等を添加するといった条件を挙げることができる、好ましくは10重量%のパラジウム炭素存在下、常圧の水素圧下といった条件を用いることができる。

- [0058] 反応は、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において、5分から48時間程度で完了する。

また化合物(Ie)は、化合物(Ic)を溶媒中、1〜200当量の還元剤を反応させることによっても、得ることができる。

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル、THF、ジオキサン等を用いることができ、好ましくはメタノールを用いることができる。

- [0059] 還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ナトリウム/塩化ニッケル、水素化ナトリウム/塩化コバルト、水素化シアノホウ素ナトリウム等を用いることができ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

反応は、0 °Cから用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において、5分から48時間程度で完了する。

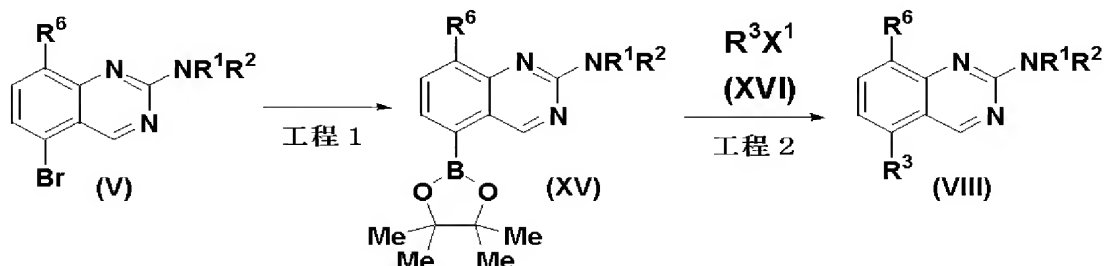
#### 工程4

化合物 (If) は、化合物 (Ie) を用い、製造法3の工程2と同様の反応を行うことにより得ることができる。

#### 製造法4

化合物 (VIII) は、例えば以下に示す製造法4によっても得ることができる。

[化5]



[0060] (式中、R¹、R²、R³、R⁶及びX¹はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程1

化合物 (XV) は、化合物 (V) 及びビス(ピナコレート)ジボロン(市販品)を用い、製造法1の工程3と同様の反応を行うことにより得ることができる。

#### 工程2

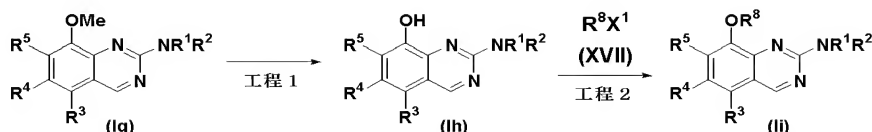
化合物 (VIII) は、化合物 (XV) 及び化合物 (XVI) を用い、製造法1の工程3と同様の反応を行うことにより得ることができる。

[0061] 化合物 (XVI) は市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座、14巻、日本化学会(1978年)等参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 製造法5

化合物 (I) のうち、R⁶がOR⁸(式中、R⁸は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)である化合物 (Ii) は、例えば以下に示す製造法5によって得ることができる。

[0062] [化6]

[0063] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $X^1$ はそれぞれ前記と同義である)

## 工程1

化合物(Ih)は、化合物(Ig)を有機合成化学で通常用いられるアリールメチルエーテルの脱メチル化反応の条件[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)、249頁(1999年)等に記載の方法またはそれに準じた方法]に付すことにより得ることができる。

[0064] 化合物(Ig)は製造法1〜3に記載の方法またはそれに準じた方法により得ることができる。

## 工程2

化合物(Ii)は、化合物(Ih)を溶媒中、1〜20当量の塩基存在下、1〜20当量の化合物(XVII)と反応させることにより得ることができる。

[0065] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばジメトキシエタン、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはTHFまたはDMFを用いることができる。

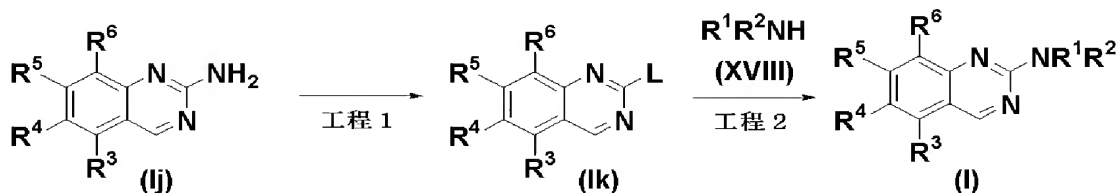
[0066] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等を用いることができ、好ましくは水素化ナトリウムを用いることができる。

化合物(XVII)は市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座、14巻、日本化学会(1978年)等参照]もしくはそれに準じた方法によって得ることができる。

## 製造法6

化合物(I)は、例えば以下に示す製造法6によって得ることができる。

[0067] [化7]



[0068] (式中、Lは、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の脱離基を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ はそれぞれ前記と同義である)

## 工程1

化合物(Ik)は、化合物(Ij)を無溶媒もしくは溶媒中、必要に応じて1〜1000当量の酸及び1〜1000当量のハロゲン源の存在下、1〜100当量の亜硝酸化合物と反応させることにより得ることができる。

[0069] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばTHF、ジオキサン、アセトン、DMSO、DMF、水、これらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHFまたは水を用いることができる。

酸としてはヨウ化水素酸、臭化水素酸、塩酸等を用いることができる。

ハロゲン源としては、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(II)、ヨウ化銅(II)、ヨウ化カリウム、ジヨードメタン等を用いることができ、好ましくはヨウ化銅(I)またはジヨードメタンを用いることができる。

[0070] 亜硝酸化合物としては、亜硝酸、亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩、塩化ニトロシル等のハロゲン化ニトロシル、亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸イソアミル等の亜硝酸アルキル等を用いることができ、好ましくは亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸イソアミルを用いることができる。

反応は、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ において5分から48時間程度で完了する。

[0071] 化合物(Ij)は製造法1〜3または5に記載の方法またはそれに準じた方法により得ることができる。



## 工程2

化合物(I)は、化合物(Ik)を無溶媒もしくは溶媒中、必要に応じて1～100当量の塩基の存在下、1～1000当量のアミン(XVIII)と反応させることにより得ることができる。

[0072] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、ジオキサン、アセトン、DMSO、DMF等を用いることができ、好ましくはDMFまたはTHFを用いることができる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミンを用いることができる。

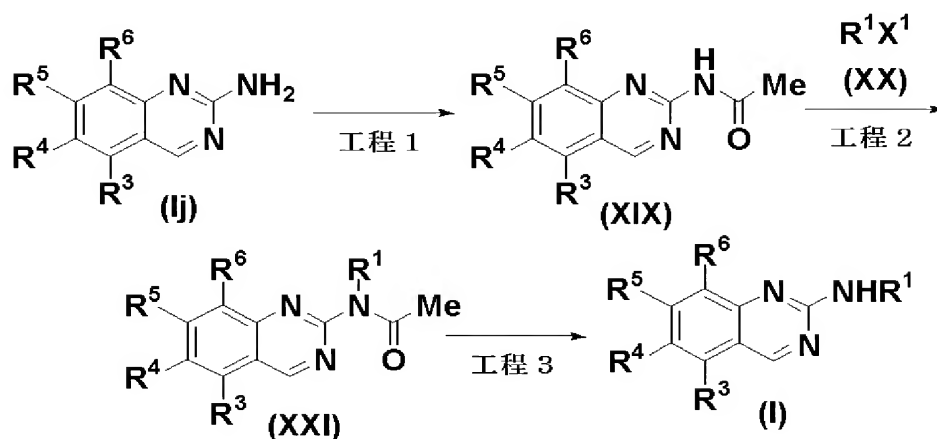
[0073] 反応は、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において5分から48時間程度で完了する。

化合物(XVIII)は市販品として入手できる。

## 製造法7

化合物(I)は、例えば以下に示す製造法7によって得ることができる。

[0074] [化8]



[0075] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>及びX<sup>1</sup>はそれぞれ前記と同義である)

## 工程1

化合物(XIX)は、化合物(Ij)を無溶媒もしくは溶媒中、必要に応じて1～1000当量の塩基の存在下、1～1000当量のアセチル化試薬と反応させることにより得ることが

できる。

- [0076] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、ジオキサン、アセトン、DMSO、DMF等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いることができる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU等を用いることができ、好ましくはピリジン、トリエチルアミンを用いることができる。また、例えばピリジン等の塩基を、溶媒を兼ねて用いることもできる。

- [0077] アセチル化試薬としては、例えば塩化アセチル、無水酢酸等を用いることができる。

反応は、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは80℃において5分から48時間程度で完了する。

#### 工程2

化合物(XXI)は、化合物(XIX)を溶媒中、1〜20当量の塩基存在下、1〜20当量の化合物(XX)と反応させることにより得ることができる。

- [0078] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばジメトキシエタン、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはTHFまたはDMFを用いることができる。

- [0079] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等を用いることができ、好ましくは水素化ナトリウムを用いることができる。

化合物(XX)は市販品として入手できる。

#### 工程3

化合物(I)は、化合物(XXI)を溶媒中、1〜200当量の塩基と反応させることにより得ることができる。

- [0080] 溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではない

が、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、DMF、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、かつこれらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくはメタノールを用いることができる。

[0081] 塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等、好ましくは炭酸カリウムを用いることができる。

反応は、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において、5分から48時間程度で完了する。

上記各製造方法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

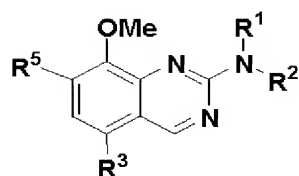
[0082] 化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物(I)及びその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

[0083] 上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を表1～表10に示す。

[0084] [表1-1]

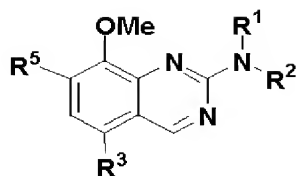
表1-1



化合物 番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
1	NH <sub>2</sub>		Br
2	NH <sub>2</sub>		Br
3	NH <sub>2</sub>		Br
4	NMe <sub>2</sub>		Br
5	NMe <sub>2</sub>		Br
6	NMe <sub>2</sub>		Br
7	NEt <sub>2</sub>		Br
8	NHMe		Br
9	NHMe		Br
10	NHMe		Br

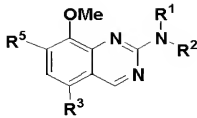

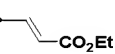

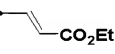

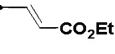

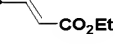

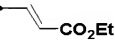

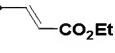

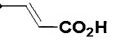

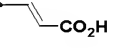

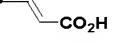

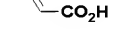

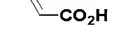

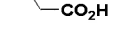

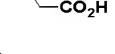

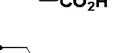

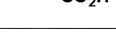
[0085] [表1-2]

表1-2



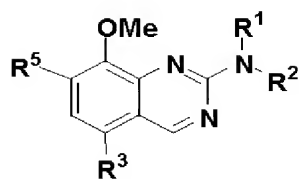
化合物番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
11	NH <sub>2</sub>		
12	NH <sub>2</sub>		
13	NH <sub>2</sub>		
14	NMe <sub>2</sub>		
15	NMe <sub>2</sub>		
16	NMe <sub>2</sub>		
17	NEt <sub>2</sub>		
18	NHMe		
19	NHMe		
20	NHMe		

表1-3

<div style="text-align: center;">  </div>			
化合物番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
21	NMe <sub>2</sub>		
22	NH <sub>2</sub>		
23	NH <sub>2</sub>		
24	NMe <sub>2</sub>		
25	NEt <sub>2</sub>		
26	NHMe		
27	NH <sub>2</sub>		
28	NMe <sub>2</sub>		
29	NH <sub>2</sub>		
30	NMe <sub>2</sub>		
31	NEt <sub>2</sub>		
32	NEt <sub>2</sub>		
33	NH <sub>2</sub>		
34	NMe <sub>2</sub>		
35	NHMe		

[0087] [表1-4]

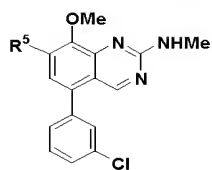
表 1-4



化合物番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
36	NMe <sub>2</sub>		
37	NMe <sub>2</sub>		
38	NEt <sub>2</sub>		
39	NMe <sub>2</sub>		
40	NMe <sub>2</sub>		
41	NMe <sub>2</sub>		
42	NMe <sub>2</sub>		
43	NMe <sub>2</sub>		
44	NMe <sub>2</sub>		

[0088] [表2-1]

表2-1

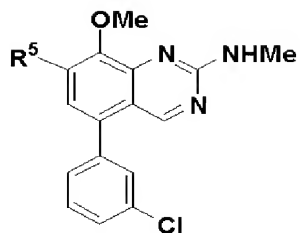


化合物番号	R <sup>5</sup>	化合物番号	R <sup>5</sup>	化合物番号	R <sup>5</sup>
45		58		71	
46		59		72	
47		60		73	
48		61		74	
49		62		75	
50		63		76	
51		64		77	
52		65		78	
53		66		79	
54		67		80	
55		68		81	
56		69		82	
57		70			

[0089] [表2-2]



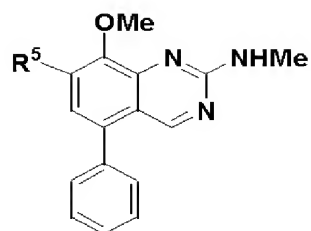
表2-2



化合物番号	R <sup>5</sup>	化合物番号	R <sup>5</sup>
83		90	
84		91	
85		92	
86		93	
88		94	
89		95	
		96	

[0090] [表3]

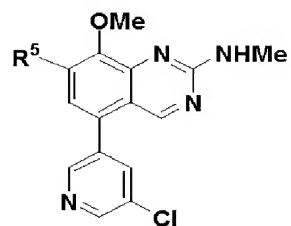
表3



化合物番号	R <sup>5</sup>	化合物番号	R <sup>5</sup>
87		99	
97		100	
98		101	

[0091] [表4]

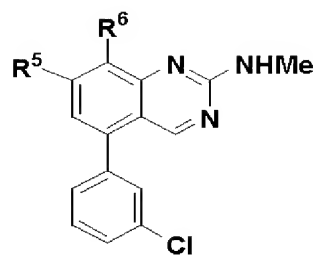
表4

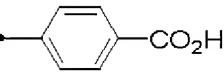
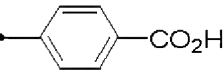
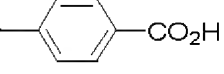
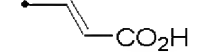


化合物番号	R <sup>5</sup>	化合物番号	R <sup>5</sup>
102		105	
103		106	
104			

[0092] [表5]

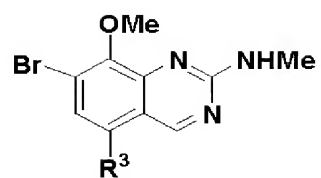
表5



化合物番号	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
107	•—Br	•—OH
108	•—Br	•—OCHF <sub>2</sub>
109	•—  —CO <sub>2</sub> H	•—OCHF <sub>2</sub>
110	•—Br	•—OEt
111	•—  —CO <sub>2</sub> H	•—OEt
112	•—  —CO <sub>2</sub> H	•—OH
113	•—  —CO <sub>2</sub> H	•—OCHF <sub>2</sub>

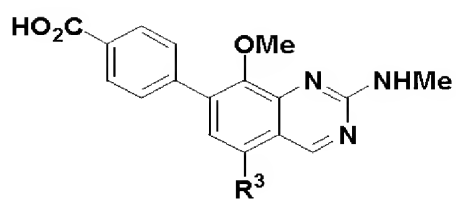
[0093] [表6]

表6



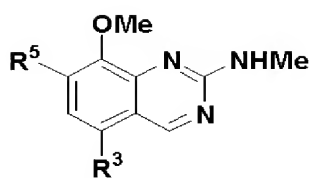
化合物番号	R <sup>3</sup>	化合物番号	R <sup>3</sup>
114		123	
115		124	
116		125	
117		126	
118		127	
119		128	
120		129	
121		130	
122		131	
		132	

表7



化合物番号	R <sup>3</sup>	化合物番号	R <sup>3</sup>
133		143	
134		144	
135		145	
136		146	
137		147	
138		148	
139		149	
140		150	
141		151	
142		152	

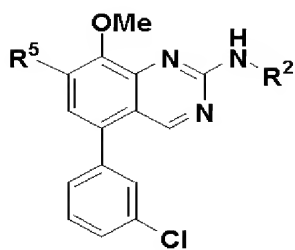
表8



化合物番号	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
153		
154		
155		
156		
157		
158		

[0096] [表9]

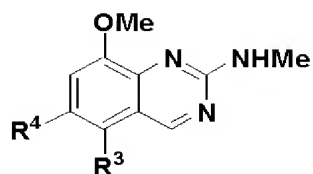
表9



化合物番号	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>
159		
160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		
167		
168		

[0097] [表10]

表10



化合物番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		
176		

[0098] 次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例: 組み換えヒトPDE-IV阻害試験

ヒトPDEのcDNA (HSPDE4A) を、HL-60細胞より単離した。予想されるアミノ酸配列は、ボルガー (Bolger G.) ら [モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell.



Biol.)、1993年、13巻、p.6558]の報告した配列(HSPDE4A4)と同一である。この組み換えタンパク質を、SF9昆虫細胞を用いて発現させた。PDE活性は、Kincid R. L.及びManganiello V. C.の方法[メソズ・イン・エンザイモロジー(Method. Enzymol.)、1988年、159巻、p.457]に従い、次の二段階過程により測定した。基質には $[^3\text{H}]$ cAMP(最終濃度:  $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ )を用い、反応は、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸( $50\text{ mmol/L}$ , pH 7.2)、塩化マグネシウム( $1\text{ mmol/L}$ )及びSoybean trypsin inhibitor( $0.1\text{ mg/mL}$ )を含む標準混合液中で行った。反応は酵素の添加により開始し、 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ で10-30分間インキュベーションした。塩酸により反応を停止し、生成した5'-AMPを5'-ヌクレオチダーゼによって完全に分解した。DEAE-Sephadex A-25でクロマトグラフィーによる処理を行い、溶出した $[^3\text{H}]$ アデノシンをシンチレーションカウンタでカウントした。薬物はDMSOに溶解して添加した(濃度1.7%)。

[0099] 本試験において、化合物12、13、14、15、18、19、20、35、37及び43は、薬物濃度 $0.1\text{ }\mu\text{mol/L}$ において50%以上の酵素阻害活性を示した。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物及び人に使用されるものである。

[0100] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0101] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内の非経口を挙げることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等が挙げられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖、マンニト等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤、安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤等を用いて製造できる。

[0102] 非経口投与に適当な、例えば注射剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなり、例えば、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、経口の場合、成人一人当たり0.01 mg〜1 g、好ましくは0.05〜50 mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人当たり0.001〜100 mg、好ましくは0.01〜50 mgを一日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0103] 以下に、参考例及び実施例により、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例及び参考例に限定されることはない。

参考例及び実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H}$  NMR)は、特に指示がない限りは270 MHzで測定されたものである。またプロトン核磁気共鳴スペクトルにおいて化合物及び測定条件によっては交換性水素が明瞭には観測されないことがあり、塩酸塩の場合は4級窒素原子上の水素が観測される場合がある。尚、brは巾広いシグナルを意味する。

[0104] 参考例1: 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド(化合物a)

ジイソプロピルアミン(22.2 mL, 159 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ 、アルゴン気流下で1.56 mol/Lのn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(93.8 mL, 146 mmol)を加え、その後 $0^\circ\text{C}$ で10分間攪拌した。このLDA-THF溶液を $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、4-ブロモ-2-フルオロアニソール(25.0 g, 122 mmol)のTHF(10 mL)溶液をゆっくり滴下した。反応混合物を $-78^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した後、同温度でDMF(14.2 mL, 183 mmol)を滴下し、その後室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で洗浄して化合物a(22.8 g, 80%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.91 (s, 3H), 7.04 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 1.8, 8.7$  Hz, 1H), 10.32 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H).

## 参考例2: 2-アミノ-5-ブロモ-8-メトキシキナゾリン(化合物b)

化合物a (5.82 g, 25.0 mmol) 及び炭酸グアニジン (4.95 g, 27.5 mmol) をDMA (80 mL) 中、145 °Cで2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水、エタノールの順で洗浄し、化合物b (4.37 g, 69%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.87 (s, 3H), 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (brs, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  256.

## 参考例3: 5-ブロモ-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物c)

化合物aと1,1-ジメチルグアニジン硫酸塩を用い、参考例2と同様な方法で化合物cを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.35 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

## 参考例4: 5-ブロモ-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物d)

化合物aと1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩を用い、参考例2と同様な方法で化合物dを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 3.80 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.25 (s, 1H).

## 参考例5: 5-ブロモ-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物e)

化合物aとメチルグアニジン塩酸塩を用い、参考例2と同様な方法で化合物eを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.15–3.17 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.49 (brs, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

## [0105] 参考例6: 2-アミノ-8-メトキシ-5-フェニルキナゾリン(化合物f)

化合物b (4.37 g, 17.2 mmol)、フェニルホウ酸 (2.52 g, 20.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (994 mg, 0.860 mmol)、炭酸ナトリウム (3.65 g, 34.4 mmol)、ジオキサン (40 mL) 及び水 (20 mL) の混合物をアルゴン気流下、3時間加熱還流した。室温まで放冷した後、水を加え析出した結晶をろ取し、水、エタノールの

順で洗浄し、化合物f(3.92 g, 91%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.91 (s, 3H), 6.95 (brs, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41–7.54 (m, 5H), 8.86 (s, 1H).

参考例7: 2-アミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物g)

化合物bと3-ニトロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物gを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.09 (s, 3H), 5.40 (brs, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 8.28–8.33 (m, 2H), 8.96 (s, 1H).

参考例8: 2-アミノ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物h)

化合物bと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物hを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.07 (s, 3H), 5.46 (brs, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.29–7.33 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 3H), 9.02 (s, 1H).

参考例9: 2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物i)

化合物cと3-ニトロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物iを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.35 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 7.07 (s, 2H), 7.64 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.79–7.76 (m, 1H), 8.25–8.33 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

参考例10: 5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物j)

化合物cと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物jを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.34 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 7.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.31–7.44 (m, 4H), 9.01 (s, 1H).

[0106] 参考例11: 5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物k)

化合物cと3-シアノフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物kを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.35 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 7.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$

= 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66–7.72 (m, 2H), 7.74–7.75 (m, 1H), 8.92 (s, 1H).

参考例12: 2-ジエチルアミノ-8-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物l)

化合物d (1.02 g, 3.29 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (919 mg, 3.62 mmol)、ジクロロ(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム (131 mg, 0.16 mmol)、酢酸カリウム (969 mg, 9.87 mmol) 及びジオキサン (20 mL) の混合物をアルゴン気流下、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:19)で精製し、化合物l (1.05 g, 89%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.38 (s, 12H), 3.80 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

参考例13: 5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物m)

化合物lと3-クロロ-5-トリフルオロメタンスルホキシピリジンを用い、参考例6と同様な方法で化合物mを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.80 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).

参考例14: 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物n)

化合物eと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物nを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90–2.92 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42–7.45 (m, 2H), 7.51–7.53 (m, 3H), 8.84 (s, 1H).

参考例15: 5-(3-シアノフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物o)

化合物eと3-シアノフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物oを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.15–3.17 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.43 (brs, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.56–7.74 (m, 4H), 8.91 (s, 1H).

[0107] 参考例16:8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物p)

化合物eを用い、参考例12と同様な方法で化合物pを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.38 (s, 12H), 3.14–3.16 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.33–5.34 (m, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H).

参考例17:5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物q)

化合物pと3-クロロ-5-トリフルオロメタンスルホキシピリジンを用い、参考例6と同様な方法で化合物qを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.17 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.46 (brs, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.95 (brs, 1H).

参考例18:8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物v)

化合物eとフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物vを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.44–7.54 (m, 5H), 8.86 (brs, 1H).

参考例19:5-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物w)

化合物eと2-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物wを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.99 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.48–7.53 (m, 2H), 7.60–7.65 (m, 1H), 8.42 (brs, 1H).

参考例20:5-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物x)

化合物eと4-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物xを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.83 (brs, 1H).

[0108] 参考例21: 5-(2,3-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物y)  
化合物eと2,3-ジクロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物yを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.89 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.99 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 1.1, 7.7$  Hz, 1H), 8.43 (brs, 1H).

参考例22: 5-(2,5-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物z)  
化合物eと2,5-ジクロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物zを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.54 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.46 (brs, 1H).

参考例23: 5-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物aa)

化合物eと3,4-ジクロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物aaを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.45 (dd,  $J = 2.2, 8.3$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.85 (brs, 1H).

参考例24: 5-(3,5-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物ab)

化合物eと3,5-ジクロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物abを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 7.67 (t,  $J =$

1.7 Hz, 1H), 8.83 (brs, 1H).

参考例25:5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物ac)

化合物eと3-クロロ-4-フルオロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物acを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.43 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.26–7.32 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 5.7, 3.8$  Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

[0109] 参考例26:5-(3-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物ad)

化合物eと3-フルオロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物adを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.89 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.14–7.23 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.54–7.62 (m, 2H), 8.37 (brs, 1H).

参考例27:8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)キナゾリン(化合物ae)

化合物eと3-トリフルオロメチルフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物aeを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.16 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59–7.77 (m, 4H), 8.95 (s, 1H).

参考例28:8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(2-ピリジル)キナゾリン(化合物af)

化合物pと2-ブロモピリジンを用い、参考例6と同様な方法で化合物afを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.16 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.37 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 1.0, 4.9, 7.8$  Hz, 1H), 7.57 (dt,  $J = 1.0, 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (dt,  $J = 1.8, 7.8$  Hz, 1H), 8.74 (ddd,  $J = 1.0, 1.8, 4.9$  Hz, 1H), 9.45 (s, 1H).

参考例29:8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(3-ピリジル)キナゾリン(化合物ag)

化合物pと3-ブロモピリジンを用い、参考例6と同様な方法で化合物agを合成した。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.41 (brs, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 0.8, 4.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.76 (dt,  $J = 2.0, 7.8$  Hz, 1H), 8.68 (dd,  $J = 2.0, 4.8$  Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J = 0.8, 2.0$  Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

参考例30: 8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4-ピリジル)キナゾリン(化合物ah)

化合物pと4-ブロモピリジンをうい、参考例6と同様な方法で化合物ahを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.38 (dd,  $J = 1.7, 4.5$  Hz, 2H), 8.71 (dd,  $J = 1.7, 4.5$  Hz, 2H), 9.01 (s, 1H).

[0110] 参考例31: 5-(5-シアノ-3-ピリジル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物ai)

化合物pと3-シアノ-5-トリフルオロメタンスルホキシピリジンをうい、参考例6と同様な方法で化合物aiを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.49 (brs, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.05 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

参考例32: 5-(5-クロロ-2-チエニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物aj)

化合物pと2-ブロモ-5-クロロチオフェンをうい、参考例6と同様な方法で化合物ajを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.39 (brs, 1H), 6.91 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).

参考例33: 5-(5-ベンゾフラザニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物ak)

化合物pと5-ブロモベンゾフラザンをうい、参考例6と同様な方法で化合物akを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.45 (brs, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 1.2, 9.2$  Hz, 1H), 7.88 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 1.2, 9.2$  Hz, 1H), 9.00 (brs, 1H).

参考例34: 5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン  
(化合物al)

化合物pと4-トリフルオロメタンスルホンルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピランを用い、参考例6と同様な方法で化合物alを合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.41 (brs, 2H), 2.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.86 (brs, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.26 (brs, 2H), 5.79 (brs, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 9.09 (brs, 1H).

参考例35: 8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4-テトラヒドロピラニル)キナゾリン (化合物am)

化合物al (330 mg, 1.22 mmol) をエタノール (33 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (330 mg) を加えて水素雰囲気下、40 °Cで8時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、二酸化マンガン (530 mg, 6.09 mmol) を加え、14時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、化合物amを黄色固体として得た (333 mg, 1.22 mmol, 収率100%)。  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.81–1.95 (m, 4H), 3.18 (brs, 3H), 3.42 (brs, 1H), 3.60–3.68 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.12–4.16 (m, 2H), 7.06 (brs, 2H), 9.35 (brs, 1H).

[0111] 参考例36: 5-(1-シクロヘキセニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物an)

化合物pと1-トリフルオロメタンスルホンルオキシシクロヘキセンを用い、参考例6と同様な方法で化合物anを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.69–1.86 (m, 4H), 2.21–2.27 (m, 2H), 2.31–2.36 (m, 2H), 3.15 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.33 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.72–5.75 (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.18 (s, 1H).

参考例37: 5-シクロヘキシル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物ao)

化合物anを用い、参考例32と同様な方法で化合物aoを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.26–1.37 (m, 2H), 1.47–1.55 (m, 4H), 1.79–1.85 (m, 1H), 1.89–1.97 (m, 4H), 3.15 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.34 (brs, 1H), 6.99 (s, 2H), 9.29 (s, 1H).

参考例38: 8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-ピペリジノキナゾリン (化合物ap)

化合物e (1.07 g, 4.00 mmol)、ナトリウムt-ブトキシド (768 mg, 8.00 mmol) 及び  $[\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu})_3](\mu\text{-Br})_2$  (155 mg, 0.20 mmol) をトルエン (200 mL) に溶解し、ピペリジン (3.95 mL, 40.0 mmol) を加えて、130 °C で24時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、化合物anを黄色結晶として得た (280 mg, 1.03 mmol, 収率26%) で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.61 (brs, 2H), 1.75–1.83 (m, 4H), 2.95–2.99 (m, 4H), 3.15 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.32 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.32 (s, 1H).

参考例39: 8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-モルホリノキナゾリン (化合物aq)

化合物eとモルホリンを用い、参考例38と同様な方法で化合物aqを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.03 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 6.15 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.93 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.38 (brs, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

参考例40: 2-ブロモ-4-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド (化合物ar)

4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (8.77 g, 56.9 mmol) を水 (90 mL)、臭化カリウム (33.9 g, 285 mmol) 及び臭素 (7.33 mL, 142 mmol) の混合物に加え、室温で6時間攪拌した。生じた結晶をろ取し、化合物ar (11.9 g, 91%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.93 (s, 3H), 7.37 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).

[0112] 参考例41: 2-ブロモ-4-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド ジメチルアセタール (化合物as)

化合物ar (6.00 g, 25.8 mmol) をメタノール (150 mL) に溶解し、オルトギ酸トリメチル (8.45 mL, 77.3 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸 (490 mg, 2.58 mmol) を加え、1.5時間、加熱還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物as (7.19 g, 100%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.30 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 7.22 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H).

参考例42: 2-ブロモ-6-フルオロ-3-ジメトキシメチル-5-メトキシベンズアルデヒド(化合物at)

化合物asを用い、参考例1と同様な方法で化合物atを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.35 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 5.56 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).

参考例43: 2-アミノ-5-ブロモ-6-ジメトキシメチル-8-メトキシキナゾリン(化合物au)

化合物atと炭酸グアニジンを用い、参考例2と同様な方法で化合物auを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.01 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 5.59 (brs, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

参考例44: 2-アセチルアミノ-5-ブロモ-6-ジメトキシメチル-8-メトキシキナゾリン(化合物av)

化合物au (6.00 g, 18.3 mmol) をピリジン (60 mL) に溶解し、無水酢酸 (5.18 mL, 54.9 mmol) を加え、90 °C で2時間攪拌した。反応混合物を半量程度にまで減圧濃縮し、その残りに水を加えた。生じた結晶をろ取し、ろ液に酢酸エチルを加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣は先に得られた結晶と合わせ、次いでメタノールでリストラリーし、化合物av (4.60 g, 68%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.59 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.70 (s, 1H).

参考例45: 5-ブロモ-6-ジメトキシメチル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物aw)

化合物av (1.50 g, 4.05 mmol) をDMF (15 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (1.14 mL, 18.3 mmol) 及び炭酸カリウム (1.12 g, 8.10 mmol) を加え、60 °C で6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加え有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (15 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.38 g, 9.96 mmol) を加え、60 °C で3時間攪拌した。反応混合物を減圧

濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加え有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物aw (1.14 g, 84%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.45 (s, 6H), 4.03 (s, 3H), 5.59 (q,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

[0113] 参考例46: 4-(4-カルボキシフェニル)-1-フルオロ-2-メキシベンゼン(化合物ax)

4-ブロモ-1-フルオロ-2-メキシベンゼンと4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物axを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.95 (s, 3H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.46–7.49 (m, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 12.98 (br s, 1H).

参考例47: 5-ブロモ-4-(4-カルボキシフェニル)-1-フルオロ-2-メキシベンゼン(化合物ay)

化合物axを用い、実施例1と同様な方法で化合物ayを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.88 (s, 3H), 7.21 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 12.86 (brs, 1H).

参考例48: 3-ブロモ-4-(4-カルボキシフェニル)-1-フルオロ-2-ホルミル-6-メキシベンゼン(化合物az)

化合物ayを用い、参考例1と同様な方法で化合物azを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.92 (s, 3H), 7.47 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 10.24 (s, 1H).

参考例49: 2-アミノ-5-ブロモ-6-(4-カルボキシフェニル)-8-メキシキナゾリン(化合物ba)

化合物azと炭酸グアニジンを用い、参考例2と同様な方法で化合物baを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.91 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (brs, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 9.28 (s, 1H).

参考例50: 2-アミノ-5-ブロモ-6-(4-メシカルボニルフェニル)-8-メキシキナゾリン(化合物bb)

化合物baをDMF (30 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (0.600 mL, 9.57 mmol) 及び炭酸カリウム (1.98 g, 14.4 mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物に水を加

え、生じた結晶をろ取し化合物bb (1.16 g, 76%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (brs, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.07 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 9.28 (s, 1H).

[0114] 参考例51:5-ブロモ-6-(4-メトキシカルボニルフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物bc)

化合物bbを用い、参考例44、45と同様な方法を順次行い、化合物bcを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.94 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.68 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 9.28 (s, 1H).

参考例52:5-ブロモ-6-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物bd)

化合物bcを用い、実施例27と同様な方法で化合物bdを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.95 (d,  $J = 3.8$  Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.69 (q,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 9.27 (s, 1H), 13.03 (brs, 1H).

参考例53:5-ブロモ-6-(3-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物be)

4-ブロモ-1-フルオロ-2-メトキシベンゼンと3-カルボキシフェニルホウ酸を用い、参考例46〜52と同様な方法を順次行い、化合物beを合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.52-7.72 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 2H), 9.27 (s, 1H).

## 実施例 1

[0115] 2-アミノ-7-ブロモ-8-メトキシ-5-フェニルキナゾリン(化合物1)

化合物f(500 mg, 1.99 mmol)を酢酸(10 mL)に懸濁し、臭素(2.00 mL, 3.90 mmol)を加え、60 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、飽和重曹水を加え析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水、エタノールの順で洗浄し、化合物1(381 mg, 58%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.94 (s, 3H), 7.09 (brs, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.46-7.56

(m, 3H), 8.34 (s, 1H).

ESIMS m/z:  $[M+H]^+$  330, 332.

## 実施例 2

[0116] 2-アミノ-7-ブロモ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物2)

化合物gを用い、実施例1と同様な方法で化合物2を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.95 (s, 3H), 7.12 (brs, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.80–7.83 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.33–8.36 (m, 1H), 8.39 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  375, 377.

## 実施例 3

[0117] 2-アミノ-7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物3)

化合物hを用い、実施例1と同様な方法で化合物3を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.95 (s, 3H), 7.10 (brs, 2H), 7.27–7.30 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41–7.48 (m, 2H), 7.55–7.57 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

ESIMS m/z:  $[M+H]^+$  364, 366.

## 実施例 4

[0118] 7-ブロモ-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物4)

化合物iを用い、実施例1と同様な方法で化合物4を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.31 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.67–7.72 (m, 2H), 8.21–8.22 (m, 1H), 8.31–8.36 (m, 1H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  403, 405.

## 実施例 5

[0119] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物5)

化合物jを用い、実施例1と同様な方法で化合物5を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.31 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 7.18–7.21 (m, 2H), 7.30–7.32 (m, 1H), 7.42–7.45 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  392, 394.

## 実施例 6

[0120] 7-ブロモ-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物6)

化合物kを用い、実施例1と同様な方法で化合物6を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.31 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.54–7.64 (m, 3H), 7.74–7.78 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  383, 385.

実施例 7

[0121] 7-ブロモ-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物7)

化合物mを用い、実施例1と同様な方法で化合物7を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.23 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H), 3.76 (q,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 4H), 4.04 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.68 (t,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.52 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H).

実施例 8

[0122] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物8)

化合物nを用い、実施例1と同様な方法で化合物8を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.88–2.89 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.27–7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56–7.57 (m, 3H), 8.35 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378, 380.

実施例 9

[0123] 7-ブロモ-5-(3-シアノフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物9)

化合物oを用い、実施例1と同様な方法で化合物9を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.86–2.88 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 7.71–7.76 (m, 1H), 7.84–7.85 (m, 1H), 7.94–7.98 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  369, 371.

実施例 10

[0124] 7-ブロモ-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物



10)

化合物qを用い、実施例1と同様な方法で化合物10を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.14 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.46 (brs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.68 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 8.69 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H).

### 実施例 11

[0125] 2-アミノ-8-メトキシ-5,7-ジフェニルキナゾリン(化合物11)

化合物1 (200 mg, 0.60 mmol)、フェニルホウ酸 (88 mg, 0.72 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (35 mg, 0.030 mmol)、炭酸ナトリウム (127 mg, 1.20 mmol)、ジオキサン (4 mL) 及び水 (2 mL) の混合物をアルゴン気流下、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水、エタノールの順で洗浄し、化合物11 (137 mg, 70%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.08 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.11–7.29 (m, 11H), 8.83 (s, 1H).  
ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.

### 実施例 12

[0126] 2-アミノ-7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物12)

化合物2を用い、実施例11と同様な方法で化合物12を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.98 (s, 3H), 7.10 (brs, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57–7.65 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.01–8.02 (m, 1H), 8.14–8.21 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 12.95 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417.

### 実施例 13

[0127] 2-アミノ-7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物13)

化合物3を用い、実施例11と同様な方法で化合物13を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.95 (s, 3H), 7.05 (brs, 2H), 7.12–7.15 (m, 2H), 7.23–7.24

(m, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.34–7.36 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.54 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  406.

#### 実施例 14

[0128] 7-(4-カルボキシフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物14)

化合物4を用い、実施例11と同様な方法で化合物14を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.25 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.58–7.60 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.02–8.03 (m, 1H), 8.14–8.20 (m, 1H), 8.68 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M-H]^-$  443.

#### 実施例 15

[0129] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物15)

化合物5を用い、実施例11と同様な方法で化合物15を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.25 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.12–7.16 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25–7.26 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 12.95 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M-H]^-$  432.

#### 実施例 16

[0130] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物16)

化合物6を用い、実施例11と同様な方法で化合物16を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.25 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.45–7.54 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.61 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  425.

## 実施例 17

- [0131] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物17)

化合物7を用い、実施例11と同様な方法で化合物17を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.18 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 3.73 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.92 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.98 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  463.

## 実施例 18

- [0132] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物18)

化合物8を用い、実施例11と同様な方法で化合物18を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92–2.93 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.13–7.16 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24–7.25 (m, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36–7.38 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.55 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.

## 実施例 19

- [0133] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-シアノフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物19)

化合物9を用い、実施例11と同様な方法で化合物19を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90–2.92 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.44–7.53 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.75–7.79 (m, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  411.

## 実施例 20

- [0134] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)

## キナゾリン(化合物20)

化合物10を用い、実施例11と同様な方法で化合物20を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.56 (brs, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.90 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H), 12.96 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.

## 実施例 21

[0135] 7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]]-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物21)

化合物5 (1.97 g, 5.00 mmol)、アクリル酸エチル (5.41 mL, 50.0 mmol)、酢酸パラジウム (113 mg, 0.500 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (554 mg, 1.00 mmol)、トリエチルアミン (3.46 mL, 25.0 mmol) 及びDMF (20 mL) の混合物をアルゴン気流下、100 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え析出した結晶をろ取し、メタノールで洗浄した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解し、セライトを通した後、再結晶を行い化合物21 (1.55 g, 75%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.30 (s, 6H), 4.08 (s, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.34 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.25–7.26 (m, 1H), 7.28–7.29 (m, 1H), 7.39–7.47 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  412.

## 実施例 22

[0136] 2-アミノ-7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物22)

化合物3を用い、実施例21と同様な方法で化合物22を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.54 (brs, 2H), 6.38 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.15–7.18 (m, 1H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.42–7.51 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  384.

### 実施例 23

[0137] 2-アミノ-7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]]-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物23)

化合物2を用い、実施例21と同様な方法で化合物23を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 6.77 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.13 (brs, 2H), 7.25 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80–7.87 (m, 2H), 8.16–8.17 (m, 1H), 8.38–8.42 (m, 2H).

### 実施例 24

[0138] 7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]]-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物24)

化合物6を用い、実施例21と同様な方法で化合物24を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.33 (s, 6H), 4.09 (s, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.35 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.25–7.26 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.59–7.66 (m, 2H), 7.76–7.80 (m, 1H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  403.

### 実施例 25

[0139] 7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物25)

化合物7を用い、実施例21と同様な方法で化合物25を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 3.78 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 4.08 (s, 3H), 4.20 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.37 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H).

### 実施例 26

[0140] 7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物26)

化合物8を用い、実施例21と同様な方法で化合物26を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.90–2.92 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.29–7.31 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56–7.64 (m, 3H), 8.39 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  398.

#### 実施例 27

[0141] 2-アミノ-7-[E-(2-カルボキシエテニル)]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物27)

化合物22 (200 mg, 0.521 mmol) を THF (6 mL) 及びメタノール (6 mL) に溶解し、5% 水酸化リチウム水溶液 (6 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L 塩酸で中和した後、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水で洗浄し、化合物27 (166 mg, 90%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 4.00 (s, 3H), 6.60 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.20 (brs, 2H), 7.23 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54–7.62 (m, 2H), 8.37 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.

#### 実施例 28

[0142] 7-[E-(2-カルボキシエテニル)]-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物28)

化合物21を用い、実施例27と同様な方法で化合物28を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.23 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 6.62 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58–7.63 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.

#### 実施例 29

[0143] 2-アミノ-7-[E-(2-カルボキシエテニル)]-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物29)

化合物23を用い、実施例27と同様な方法で化合物29を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 4.01 (s, 3H), 6.65 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.65–7.73 (m, 1H), 7.77–7.89 (m, 2H), 8.14–8.15 (m, 1H), 8.37–8.42 (m, 2H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  365.

### 実施例 30

[0144] 7-[E-(2-カルボキシ)エテニル]-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物30)

化合物24を用い、実施例27と同様な方法で化合物30を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.23 (s, 6H), 4.03 (s, 3H), 6.63 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.77 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  375.

### 実施例 31

[0145] 7-[E-(2-カルボキシ)エテニル]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物31)

化合物25を用い、実施例27と同様な方法で化合物31を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.16 (t,  $J = 6.5$  Hz, 6H), 3.71 (q,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 6.66 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.06 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 12.33 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  413.

### 実施例 32

[0146] 7-(2-カルボキシエチル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物32)

#### 工程1

化合物25 (150 mg, 0.34 mmol) をエタノール (1.5 mL) 及び THF (1.5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (38 mg, 1.0 mmol) を加え、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を

飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製し、7-(2-エトキシカルボニルエチル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（39 mg, 26%）を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 2.46 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.76 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.64 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H).

## 工程2

工程1で得られた化合物を用い、実施例27と同様な方法で化合物32を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.14 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 2.43 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.68 (q,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.99 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.73 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  415.

## 実施例 33

[0147] 2-アミノ-7-(2-カルボキシエチル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン（化合物33）

化合物22を用い、実施例32と同様な方法で化合物33を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  356.

## 実施例 34

[0148] 7-(2-カルボキシエチル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物34）

化合物21を用い、実施例32と同様な方法で化合物34を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.49 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.13–7.17 (m, 1H), 7.26–7.27 (m, 1H), 7.40–7.43 (m,



2H), 8.50 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  386.

### 実施例 35

- [0149] 7-(2-カルボキシエチル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン  
(化合物35)

化合物26を用い、実施例32と同様な方法で化合物35を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.41–2.47 (m, 2H), 2.60–2.66 (m, 2H), 2.87–2.89 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.24–7.31 (m, 2H), 7.38–7.39 (m, 1H), 7.53–7.55 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  372.

### 実施例 36

- [0150] 7-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物36)

#### 工程1

化合物5 (393 mg, 1.00 mmol)、アリルトリブチルスズ (0.372 mL, 1.20 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (58 mg, 0.050 mmol) 及びジオキサン (5 mL) の混合物をアルゴン気流下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサンを加えてトリチュレーションした後、ろ過し、7-アリル-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (287 mg, 81%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.20–3.23 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.88–4.95 (m, 1H), 5.01–5.06 (m, 1H), 5.80–5.93 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.26–7.27 (m, 1H), 7.38–7.40 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  354.

#### 工程2

工程1で得られた化合物 (280 mg, 0.791 mmol) を THF (15 mL) 及び水 (3 mL) に溶解し、2.5% 四酸化オスミウム水溶液 (0.16 mL, 0.016 mmol) 及び50%メチルモルホリン

-N-オキシド水溶液 (0.185 mL, 0.791 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え有機層を抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) で精製し、5-(3-クロロフェニル)-7-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (140 mg, 46%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.37–2.46 (m, 1H), 2.58–2.65 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 3.61–3.68 (1H, m), 3.95 (s, 3H), 4.48–4.52 (m, 1H), 4.56–4.60 (m, 1H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.42–7.43 (m, 1H), 7.51–7.53 (m, 2H), 8.36 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  388.

### 工程3

工程2で得られた化合物 (128 mg, 0.330 mmol) を酢酸 (3 mL)、メタノール (3 mL) 及び水 (1.5 mL) に溶解し、氷冷下、過ヨウ素酸ナトリウム (85 mg, 0.396 mmol) を加えた。室温で30分間攪拌後、アミド硫酸 (58 mg, 0.594 mmol) 及び亜塩素酸 (42 mg, 0.462 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、化合物36 (65 mg, 53%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.30 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.16–7.19 (m, 1H), 7.28–7.29 (m, 1H), 7.38–7.42 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.

### 実施例 37

[0151] 7-(3-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (化合物37)

化合物5と3-カルボキシフェニルボロン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物37を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.25 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.13–7.16 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33–7.39 (m, 4H), 7.73–7.78 (m, 2H), 8.62 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}-\text{H}]^-$  432.

## 実施例 38

- [0152] 7-(3-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物38)

化合物7と3-カルボキシフェニルボロン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物38を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.18 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 3.73 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.92 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  463.

## 実施例 39

- [0153] 7-(5-カルボキシピリジン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物39)

## 工程1

化合物5を用い、参考例12と同様な方法で5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物r)を合成した。

## 工程2

工程1で得られた化合物rと6-クロロニコチン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物39を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.26 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.98 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.04 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435.

## 実施例 40

- [0154] 7-(6-カルボキシピリジン-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物40)

化合物rと5-ブロモ-2-カルボキシピリジンを用い、実施例11と同様な方法で化合物40を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.25 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 7.15–7.18 (m, 1H), 7.28–7.44 (m, 4H), 7.80 (dd,  $J = 2.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435.

#### 実施例 41

[0155] 7-(5-カルボキシフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物41)

化合物rと5-ブロモ-2-フロイル酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物41を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.21 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 5.55 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.52–7.61 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  424.

#### 実施例 42

[0156] 7-(5-カルボキシチオフェン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物42)

化合物rと5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物43を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.22 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 7.10 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36–7.38 (m, 1H), 7.46–7.55 (m, 2H), 7.54 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  440.

#### 実施例 43

[0157] 5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-7-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キナゾリン(化合物43)

##### 工程1

化合物r及び4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例11と同様な方法で7-(1-tert-ブトキシカ

ルボニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物s)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.45 (s, 9H), 1.96 (brs, 2H), 3.32 (brs, 8H), 3.91 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.58 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15–7.18 (m, 1H), 7.28–7.29 (m, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 8.73 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  495.

## 工程2

工程1で得られた化合物s (900 mg, 1.82 mmol) をジクロロメタン (12 mL) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (6 mL) を加えた。室温で10分間攪拌後、溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、化合物43 (603 mg, 84%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.92–1.94 (m, 2H), 2.79–2.83 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.36–3.39 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.62–5.63 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 7.31–7.32 (m, 1H), 7.35–7.47 (m, 2H), 8.74 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.

## 実施例 44

[0158] 7-(1-カルボキシメチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物44)

## 工程1

化合物43 (395 mg, 1.00 mmol) をDMF (8 mL) に溶解し、室温で炭酸カリウム (276 mg, 2.00 mmol) 及びブプロモ酢酸エチル (0.166 mL, 1.50 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3) で精製し、5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-7-(1-エトキシカルボニルメチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-8-メトキシキナゾリン(化合物u) (328 mg, 68%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.04 (brs, 2H), 2.52–2.56 (m, 2H), 3.16–3.19 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.32 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.56–5.58 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 7.30–7.31 (m, 1H), 7.34–7.36 (m, 2H), 8.74 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  481.

#### 工程2

工程1で得られた化合物uを用い、実施例27と同様な方法で化合物44を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.32 (brs, 4H), 3.22 (s, 6H), 3.72 (brs, 2H), 3.96 (brs, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.55 (brs, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.28–7.31 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50–7.52 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  453.

#### 実施例 45

[0159] 7-(3-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物45)

化合物8と3-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物45を合成した。エタノールにてトリチュレーションすることにより、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.95–6.98 (m, 1H), 7.05–7.19 (m, 4H), 7.32–7.44 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.53 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.

融点: 270 °C

#### 実施例 46

[0160] 7-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物46)

#### 工程1

化合物8を用い、参考例12と同様な方法で5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物bf)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.17 (s, 12H), 3.15 (brs, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.53 (brs, 1H), 7.18–7.45 (m, 5H), 8.74 (brs, 1H).

## 工程2

化合物bfと3-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチル(例えば、WO2003/048137に記載の方法により得ることができる)を用い、実施例11と同様な方法で化合物46を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.05 (brs, 2H), 7.45–7.07 (m, 7H), 8.55 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  450.

## 実施例 47

[0161] 7-(4-カルボキシ-2-ヒドロキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物47)

化合物bfと4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸(例えば、WO99/16747に記載の方法により得ることができる)を用い、実施例11と同様な方法で化合物47を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.94–7.07 (m, 2H), 7.09–7.16 (m, 1H), 7.18–7.24 (m, 2H), 7.26–7.38 (m, 3H), 7.39 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436.

## 実施例 48

[0162] 7-(4-カルボキシ-2-クロロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物48)

化合物bfと3-クロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチル(例えば、WO2002/022113に記載の方法により得ることができる)を用い、実施例11と同様な方法で化合物48を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.30–7.04 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}-\text{H}]^-$  453.

## 実施例 49

- [0163] 7-(4-カルボキシ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物49)

化合物8と4-カルボキシ-2-メチルフェニルホウ酸(例えば、WO97/34901に記載の方法により得ることができる)を用い、実施例11と同様な方法で化合物49を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.08 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.97–7.35 (m, 6H), 7.45 (brs, 1H), 7.55–7.65 (m, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  434.

### 実施例 50

- [0164] 7-(4-カルボキシ-3,5-ジメチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物50)

化合物bfと4-ブロモ-2,6-ジメチル安息香酸[例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (Journal of American Chemical Society)、63巻、1679頁(1941年)に記載の方法により得ることができる]を用い、実施例11と同様な方法で化合物50を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.15 (s, 6H), 2.91 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.88 (s, 2H), 7.42–7.13 (m, 5H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  448.

### 実施例 51

- [0165] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-フェニルキナゾリン(化合物51)

化合物8とフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物51を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.17 (brs, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.38 (brs, 1H), 6.99–7.28 (m, 10H), 8.79 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  376.

### 実施例 52

- [0166] 7-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物52)

化合物bfと4-ブロモフェニル酢酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物52を合



成した。ジイソプロピルエーテルにてトリチュレーションすることにより、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (brs, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.08–7.42 (m, 10H), 8.51 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  434.

融点: 296–298 °C

### 実施例 53

[0167] 5-(3-クロロフェニル)-7-[4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル]-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物53)

化合物52 (183.9 mg, 0.426 mmol) を無水DMF (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (88.1 mg, 0.638 mmol) 及びヨウ化エチル (0.051 mL, 0.638 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をクロロホルムでトリチュレーションし、化合物53 (122.2 mg, 62%) を、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.16 (brs, 3H), 3.56 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.15 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.38 (brs, 1H), 7.00–7.33 (m, 9H), 8.77 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  462.

### 実施例 54

[0168] 7-[4-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物54)

化合物bfと2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロピオン酸 [例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、59巻、2620頁(1994年)に記載の方法により得ることができる] を用い、実施例11と同様な方法で化合物54を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.39 (s, 6H), 2.91 (brs, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.09–7.23 (m, 7H), 7.35–7.39 (m, 3H), 8.50 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  462.

### 実施例 55

- [0169] 7-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物55)

化合物bfと3-(4-トリフルオロメタンシルホニルオキシフェニル)プロピオン酸[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)、1999年に記載の方法に準じて合成できる]を、実施例11と同様な方法で反応させ、得られた固体をジイソプロピルエーテルにてトリチュレーションすることにより、化合物55を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.90 (brs, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.04–7.13 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 7.34–7.38 (m, 3H), 8.50 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 448.

融点: 208–213 °C

#### 実施例 56

- [0170] 7-[4-(カルボキシメトキシ)フェニル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物56)

化合物57を用い、実施例27と同様な方法で化合物56を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12–7.14 (m, 2H), 7.23–7.39 (m, 4H), 8.49 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 450.

#### 実施例 57

- [0171] 5-(3-クロロフェニル)-7-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物57)

化合物60 (160 mg, 0.410 mmol)をDMF (10 mL)に溶解し、ブromo酢酸エチル (54 mL, 0.49 mmol) 及び炭酸カリウム (85 mg, 0.61 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗

浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエタノールでトリチュレーションすることにより、化合物57 (150 mg, 77%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.15 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.36 (brs, 1H), 6.75–6.78 (m, 2H), 6.98–7.08 (m, 4H), 7.17–7.27 (m, 3H), 8.76 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478.

### 実施例 58

- [0172] 7-[4-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシ)フェニル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物58)

化合物bfと2-(4-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロパノイル酸[例えば、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry)、67巻、1472頁(1989年)に記載の方法により得ることができる]を用い、実施例11と同様な方法で化合物58を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.46 (s, 6H), 2.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.13–7.18 (m, 3H), 7.33–7.38 (m, 3H), 8.53 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478.

### 実施例 59

- [0173] 7-[3-(カルボキシメチル)フェニル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物59)

化合物bfと3-ブロモフェニル酢酸を、実施例11と同様な方法で反応させ、得られた固体をジイソプロピルエーテルにてトリチュレーションすることにより、化合物59を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (brs, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.98–7.40 (m, 10H), 8.51 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  434.

融点: 258–261 °C

## 実施例 60

- [0174] 5-(3-クロロフェニル)-7-(4-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン  
(化合物60)

化合物8と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを用い、実施例11と同様な方法で化合物60を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11–7.19 (m, 3H), 7.35–7.37 (m, 3H), 8.51 (brs, 1H), 9.36 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.

## 実施例 61

- [0175] 5-(3-クロロフェニル)-7-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン  
(化合物61)

化合物8と3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを用い、実施例11と同様な方法で化合物61を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.52–6.60 (m, 3H), 6.97–7.03 (m, 1H), 7.11–7.22 (m, 3H), 7.33–7.42 (m, 3H), 8.52 (brs, 1H), 9.33 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.

## 実施例 62

- [0176] 5-(3-クロロフェニル)-7-(2-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン  
(化合物62)

化合物8と2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを用い、実施例11と同様な方法で化合物62を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.74–6.87 (m, 2H), 6.99–7.39 (m, 7H), 8.52 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.

## 実施例 63

- [0177] 5-(3-クロロフェニル)-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物63)

化合物8と2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを用い、実施例11と同様な方法で化合物63を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.57 (brs, 1H), 6.66 (brs, 2H), 7.13–7.17 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.34–7.39 (m, 3H), 8.53 (brs, 1H), 8.94 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.

#### 実施例 64

- [0178] 5-(3-クロロフェニル)-7-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物64)

化合物8と2,6-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを用い、実施例11と同様な方法で化合物64を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.03 (s, 6H), 2.90 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.70 (s, 2H), 7.10–7.14 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.33–7.38 (m, 3H), 8.17 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.

#### 実施例 65

- [0179] 5-(3-クロロフェニル)-7-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物65)

化合物bfと4-ブロモフェニルメタノールを用い、実施例11と同様な方法で化合物65を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.43–7.10 (m, 10H), 8.51 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.

#### 実施例 66

- [0180] 5-(3-クロロフェニル)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物66)

化合物bfと4-ブロモフェニルエタノールを用い、実施例11と同様な方法で化合物66を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.67 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.55 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.04–7.43 (m, 11H), 8.50 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.

#### 実施例 67

[0181] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(4-スルホフェニル)キナゾリン(化合物67)

化合物bfと4-ブロモベンゼンスルホン酸一水和物を用い、実施例11と同様な方法で化合物67を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.06 (brs, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.06–7.18 (m, 3H), 7.26–7.48 (m, 7H), 8.88 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  456.

#### 実施例 68

[0182] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(4-スルファモイルフェニル)キナゾリン(化合物68)

化合物bfと4-ブロモベンゼンスルホンアミドを用い、実施例11と同様な方法で化合物68を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.13–7.16 (m, 2H), 7.29–7.48 (m, 8H), 7.66 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.51 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  455.

#### 実施例 69

[0183] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(4-メチルチオフェニル)キナゾリン(化合物69)

化合物8と4-(メチルチオ)フェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物69を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.46 (s, 3H), 3.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.38 (brs, 1H), 6.99–7.13 (m, 6H), 7.18–7.29 (m, 3H), 8.76 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  422.

### 実施例 70

[0184] 5-(3-クロロフェニル)-7-(4-メタンсульフィニルフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物70)

化合物69(200 mg, 0.470 mmol)を塩化メチレン(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$ に冷却した。ここへm-クロロ過安息香酸(130 mg, 0.520 mmol)を加え $-10^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1~0:1)で精製し、続いてエタノールでトリチュレーションすることにより、化合物70(110 mg, 53%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.71 (s, 3H), 3.17 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.46 (brs, 1H), 7.01 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13–7.15 (m, 1H), 7.19–7.31 (m, 4H), 7.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.79 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  438.

融点:  $197^{\circ}\text{C}$

### 実施例 71

[0185] 5-(3-クロロフェニル)-7-(4-メタンсульホニルフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物71)

化合物69(100 mg, 0.240 mmol)を塩化メチレン(8 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$ に冷却した。ここへm-クロロ過安息香酸(150 mg, 0.607 mmol)を加え $-10^{\circ}\text{C}$ で1.5時間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温した。ここへクロロホルムを加え抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1~0:1)で精製し、エタノールでトリチュレーションすることにより、化合物71(14 mg, 13%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.04 (s, 3H), 3.17 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.61 (brs,

1H), 6.99–7.28 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.78 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 454.

## 実施例 72

[0186] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]キナゾリン(化合物72)

化合物bfと5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾールを用い、実施例11と同様な方法で化合物72を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.92 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50–7.17 (m, 5H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 444.

## 実施例 73

[0187] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン(化合物73)

化合物bfと6-ブロモ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(例えば、WO2002/050070に記載の方法により得ることができる)を用い、実施例11と同様な方法で化合物73を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.91 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.91–6.95 (m, 2H), 7.12–7.16 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.36–7.38 (m, 3H), 8.52 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 433.

## 実施例 74

[0188] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル)キナゾリン(化合物74)

化合物bfと6-ブロモ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンを用い、実施例11と同様な方法で化合物74を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.90–6.98 (m, 2H), 7.14–7.17 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33–8.32 (m, 4H), 8.51 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 449.



## 実施例 75

- [0189] 7-(5-カルボキシピリジン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物75)

化合物bfと6-クロロニコチン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物75を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (brs, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28–7.44 (m, 4H), 7.59 (brs, 1H), 7.98 (dd,  $J = 2.4, 9.0$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.03 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.

## 実施例 76

- [0190] 7-(5-カルボキシチオフエン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物76)

化合物bfと2-ブロモチオフエン-5-カルボン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物76を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.09 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.60–7.35 (m, 5H), 8.42 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436.

## 実施例 77

- [0191] 7-(5-カルボキシ-1-メチルピロール-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-メチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物77)

## 工程1

5-ブロモ-1-メチルピロール-2-カルボン酸メチルエステル(例えば、WO2003/040147等に記載の方法により合成できる)を用い、実施例27と同様な方法で5-ブロモ-1-メチルピロール-2-カルボン酸を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.93 (s, 3H), 6.25 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H).

## 工程2

化合物bfと工程1で得られた5-ブロモ-1-メチルピロール-2-カルボン酸を用い、実

施例11と同様な方法で化合物77を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.73–5.76 (m, 1H), 6.45–6.53 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.33–7.39 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  423.

### 実施例 78

[0192] 7-(5-カルボキシメチルチオフエン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物78)

化合物bfと(5-ブロモチオフエン-2-イル)酢酸[例えば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランサクション (Journal of Chemical Society Perkin Transaction)、1巻、2911頁(1990年)に記載の方法により得ることができる]を用い、実施例11と同様な方法で化合物78を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 6.76 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.54–7.19 (m, 5H), 8.38 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  440.

### 実施例 79

[0193] 7-[5-(カルボキシメチル)チオフエン-3-イル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物79)

化合物bfと(4-ブロモチオフエン-2-イル)酢酸(例えば、WO99/16763に記載の方法により得ることができる)を用い、実施例11と同様な方法で化合物79を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.89 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.44–7.16 (m, 5H), 8.45 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  440.

### 実施例 80

[0194] 7-[5-(カルボキシメチル)フラン-2-イル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物80)

#### 工程1

フラン-2-イル酢酸エチルエステル (530 mg, 3.42 mmol) をDMF (20 mL) に溶解し、

0 °Cに冷却した。ここへ臭素(260 mL, 5.14 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:0-9:1)で精製することにより、5-ブロモフラン-2-イル酢酸エチルエステル(90 mg, 11%)を黄色油状液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.21-6.25 (m, 2H).

#### 工程2

工程1で得られた5-ブロモフラン-2-イル酢酸エチルエステルを用い、実施例27と同様な方法で5-ブロモフラン-2-イル酢酸を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.33 (s, 2H), 5.92 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H).

#### 工程3

化合物bfと工程2で得られた5-ブロモフラン-2-イル酢酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物80を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.90 (d,  $J = 4.2$  Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.42 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48-7.61 (m, 4H), 8.36 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  424.

#### 実施例 81

[0195] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-ビニルキナゾリン(化合物81)

化合物8(600 mg, 1.58 mmol)を無水THF(10 mL)に懸濁させ、トリブチルビニルスズ(0.555 mL, 1.90 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(92.1 mg, 0.0797 mmol)を加え、アルゴン気流下、100 °Cにて5.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、飽和フッ化アンモニウム水溶液を加え、セライトろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、エタノールでトリチュレーションすることで、化合物81(361 mg, 70%)を、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.14 (brs, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.21 (dd,  $J = 0.8, 11$  Hz, 1H), 5.37 (brs, 1H), 5.69 (dd,  $J = 0.8, 17$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 11, 17$  Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.25–7.31 (m, 2H), 7.38–7.45 (m, 2H), 8.58 (s, 1H).

## 実施例 82

[0196] 5-(3-クロロフェニル)-7-ホルミル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物82)

化合物81 (296 mg, 0.923 mmol)をTHF (30 mL)、水 (15 mL)に溶解し、2.5重量%四酸化オスミニウム-2-プロパノール溶液 (0.93 mL, 0.0742 mmol)を加えた後に、過ヨウ素酸ナトリウム (396 mg, 1.85 mmol)を少量ずつ加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、エタノールでトリチュレーションし、化合物82 (211 mg, 70%)を、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.17 (brs, 3H), 4.12 (s, 3H), 5.67 (brs, 1H), 7.26–7.61 (m, 5H), 8.74 (brs, 1H), 9.76 (s, 1H).

## 実施例 83

[0197] 7-(2-エトキシカルボニル-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物83)

ジイソプロピルアミン (0.103 mL, 0.735 mmol)のTHF (5 mL)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ 、窒素気流下で1.58 mol/L *n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液 (0.464 mL, 0.735 mmol)を加え、同温度にて10分間攪拌した。次に、エチルイソブチレート (0.098 mL, 0.735 mmol)のTHF (1 mL)溶液をゆっくり滴下し、同温度にてさらに30分間攪拌した。次に、化合物82 (20 mg, 0.061 mmol)のTHF (1 mL)懸濁液をゆっくり滴下し、同温度にて1時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、化合物83 (21.5 mg, 80%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.97 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.18–1.26 (m, 3H), 3.09–3.16 (m, 3H), 3.93–4.06 (m, 4H), 4.08–4.20 (m, 2H), 4.86–4.95 (m, 1H), 5.37 (brs, 1H), 7.10–7.15 (m, 0.5H), 7.20–7.30 (m, 2H), 7.32–7.36 (m, 0.5H), 7.36–7.45

(m, 2H), 8.48 (s, 0.5H), 8.52 (s, 0.5H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  444.

#### 実施例 84

- [0198] 7-(2-カルボキシ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物84)

化合物83を用い、実施例27と同様な方法で化合物84を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.78 (brs, 3H), 1.30 (brs, 3H), 3.07–3.14 (3H, m), 4.40–4.55 (brs, 1H), 7.12–7.19 (m, 0.5H), 7.25–7.52 (m, 4.5H), 8.63–8.75 (m, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  415.

#### 実施例 85

- [0199] 7-[E-(2-エトキシカルボニル-1-プロペニル)]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物85)

水素化ナトリウム(0.146 g, 3.66 mmol)をTHF(6 mL)に懸濁し、トリエチル 2-ホスホノプロピオネート(0.785 mL, 3.66 mmol)を氷冷下にて滴下後、室温にて1時間攪拌した。次に化合物82(0.500 g, 1.53 mmol)のTHF(4 mL)懸濁液を氷冷下少しずつ加え、室温にて2時間攪拌した。次に反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=65:35)で精製し、化合物85(0.503 g, 80%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.05 (d,  $J = 1.7$  Hz, 3H), 3.15 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.13–4.22 (m, 2H), 5.42 (brs, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.35–7.44 (m, 4H), 8.73 (brs, 1H).

#### 実施例 86

- [0200] 7-[E-(2-カルボキシ-1-プロペニル)]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物86)

化合物85を用い、実施例27と同様な方法で化合物86を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.89 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.89 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.91–6.96 (m, 1H), 7.10–7.52 (m, 6H), 8.38–8.45 (m, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  384.

### 実施例 87

[0201] 7-(2-カルボキシプロピル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物87)

#### 工程1

化合物85を用い、参考例35と同様な方法で還元を行うことにより、7-(2-エトキシカルボニルプロピル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物bg)を合成した。

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  380.

#### 工程2

工程1で得られた化合物bgを用い、実施例27と同様な方法で加水分解を行い、化合物87を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.55–2.70 (m, 2H), 2.85–2.97 (m, 1H), 2.97–3.15 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.88 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.20–7.29 (m, 2H), 7.39–7.50 (m, 3H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  352.

### 実施例 88

[0202] 7-(2-カルボキシ-2-メチルプロピル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物88)

#### 工程1

化合物83 (0.312 g, 0.700 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3 mL) に溶解し、トリエチルシラン (1.12 mL, 7.03 mmol) を氷冷下に加え、室温にて60時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=90:10〜75:25) で精製し、3,4-ジヒドロ-5-(3-クロロフェニル)-7-(2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物bh) (0.21 g, 70%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.68 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 2.75 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 2.93 (brs, 3H), 4.05–4.17 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.90–6.98 (m, 1H), 7.02–7.08 (m, 1H), 7.29–7.38 (m, 2H).

#### 工程2

工程1で得られた化合物bhを用い、実施例100の工程2と同様な方法で二酸化マンガニンにて処理することにより、5-(3-クロロフェニル)-7-(2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物bi)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.98 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.86 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.10–3.20 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.06–7.19 (m, 2H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.40–7.50 (m, 2H), 8.66 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  428.

#### 工程3

工程2で得られた化合物biを用い、実施例27と同様な方法で化合物88を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 0.74 (s, 6H), 2.66 (s, 2H), 2.85 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.13–7.29 (m, 3H), 7.45–7.56 (m, 3H), 8.23 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.

#### 実施例 89

[0203] 5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物89)

アセトン(34 mL)に、化合物bf(0.692 g, 1.63 mmol)、0.5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(9.6 mL)及び炭酸水素ナトリウム(1.11 g, 13.2 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を氷冷後、オキソン(1.81 g, 2.93 mmol)を加えて氷冷下で15分間攪拌した。反応混合物に飽和亜硫酸水素ナトリウムを加えて反応を停止後、炭酸水素ナトリウムを加えて液性をpH=7.6に調整し、更に水を加えて析出した固体をろ取した。得られた固体に対して1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、ろ過して得られたろ液に対して塩酸水溶液を用いてpHを7に調整して析出した固体をろ取した。この固体を更にトリチュレーション(ジイソプロピルエーテル)することで、化合物89(0.298 g, 58%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.22 (brs, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.29–7.53 (m, 4H), 8.62 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  316.

### 実施例 90

[0204] 5-(3-クロロフェニル)-7-エトキシカルボニルメトキシ-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物90)

化合物89(0.25 g, 0.79 mmol)に、DMF(3 mL)、炭酸カリウム(0.12 g, 87 mmol)及びブROMO酢酸エチル(0.15 g, 0.87 mmol)を加えアルゴン雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取することで、化合物90(0.29 g, 90%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.34 (q,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.43–7.27 (m, 4H), 8.75 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  402.

### 実施例 91

[0205] 7-カルボキシメトキシ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物91)

化合物90を用い、実施例27と同様な方法で化合物91を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.53–7.16 (m, 4H), 8.52 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  372.

### 実施例 92

[0206] 5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシメチル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物92)

化合物82(50.1 mg, 0.153 mmol)をエタノール(5 mL)、THF(5 mL)に懸濁させ、食塩-氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(6.7 mg, 0.177 mmol)を加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物にアセトンを加えた後に、室温まで昇温し、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を分



取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:1)で精製し、化合物92(10.2 mg, 20%)を、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.12 (brs, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.52 (brs, 2H), 5.38 (brs, 1H), 7.20–7.43 (m, 5H), 8.59 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330.

### 実施例 93

[0207] 7-[N-(カルボキシメチル)アミノメチル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン 1塩酸塩(化合物93)

化合物82(350 mg, 1.01 mmol)を1,2-ジクロロエタン(10 mL)に溶解させ、グリシン塩酸塩(161 mg, 1.28 mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(714.8 mg, 3.37 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、2 mol/L塩酸によりpHを2に調整した後、酢酸エチルを加え、有機層と水層を分離した。水層を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液によりpH=10とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール(3.5 mL)に溶解し、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.9 mL)を加え、終夜攪拌した。反応混合物を、1 mol/L塩酸によりpH=5とした後、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。得られた固体をエタノールに懸濁させ、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶を、2-プロパノールにてトリチュレーションし、化合物93(65.9 mg, 15%)を、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.51–2.73 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.31–7.61 (m, 5H), 8.35 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.

### 実施例 94

[0208] 7-[N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノメチル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン 1塩酸塩(化合物94)

化合物82とサルコシンを用い、実施例93と同様な方法で化合物94を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.50–2.51 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.96–4.01

(m, 5H), 7.29–7.62 (m, 5H), 8.33 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  401.

### 実施例 95

[0209] 7-[E-(2-カルボキシエテニル)]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物95)

化合物26(124 mg, 0.311 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加え、室温で8時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、水層を酢酸エチルで洗浄した後、1 mol/L塩酸にてpH=4とし、析出した結晶をろ取した。結晶を水で洗浄後、クロロホルムにてトリチュレーションすることにより、化合物95(29.9 mg, 26%)を、黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.15 (brs, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.74 (brs, 1H), 7.15–7.18 (m, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.42–7.48 (m, 3H), 7.56 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  370.

融点: 291–295 °C

### 実施例 96

[0210] 7-(4-カルボキシ-1-シクロヘキセニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物96)

#### 工程1

化合物bf(0.615 g, 1.45 mmol)に対して、ジメトキシエタン(9.6 mL)、水(6.4 mL)、炭酸ナトリウム(0.307 g, 2.90 mmol)、臭化リチウム(0.378 g, 4.35 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.0304 g, 0.116 mmol)、4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-シクロヘキセン-1-カルボン酸エチルエステル(例えば、WO2002/59105に記載の方法に準じて合成できる)(0.525 g, 1.73 mmol)及び10%パラジウム-炭素(50%含水品; 0.148 g)を加えてアルゴン雰囲気下、3時間加熱還流を行った。反応混合物を室温へ冷却して水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル–n-ヘキサン)で粗精製して5-(3-クロロフェニル)-7-(4-エトキシカルボキニル-1-シクロヘキセ

ニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物bj)(0.62 g; 粗生成物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.50–2.50 (m, 7H), 3.16 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.16 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09–7.44 (m, 5H), 8.71 (s, 1H).

## 工程2

工程1で得られた化合物 bj(0.62 g; 粗生成物)に対して、エタノール(18 mL)及び水酸化カリウム水溶液(6 mol/L; 3.6 mL)を加えた。室温で5時間攪拌後、メタノール(10 mL)及び水(4 mL)を加えて40 °Cで更に24時間攪拌した。溶媒を留去した後、塩酸を加えてpH=1とした後、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し、更にトリチュレーション精製(トルエン)を行うことで化合物96(0.356 g, 58%, 2工程)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.55 (m, 1H), 2.30–1.87 (m, 6H), 2.89 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.51–7.25 (m, 5H), 8.53 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  424.

## 実施例 97

### [0211] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物97)

化合物vを用い、実施例1と同様な方法で化合物97を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.28–7.32 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46–7.57 (m, 4H), 8.34 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  344, 346.

## 実施例 98

### [0212] 8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(4-オキソ-1-シクロヘキセニル)-5-フェニルキナゾリン(化合物98)

#### 工程1

化合物97を用い、参考例12と同様な方法で8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物bk)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.14 (s, 12H), 3.16 (brs, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.37 (brs, 1H), 7.09–7.45 (m, 6H), 9.04 (brs, 1H).

## 工程2

工程1で得られた化合物bkとトリフルオロメタンスルホン酸1,4-ジオキサスピロ[4,5]-7-デケン-8-イルエステル(例えば、US2002/23552に記載の方法により得ることができる)を用い、実施例11と同様な方法で7-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]-7-デケン-8-イル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物bl)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.51–1.56 (m, 2H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.24–2.29 (m, 2H), 3.13 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.89–3.97 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 5.27 (brs, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.27–7.68 (m, 5H), 8.79 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.

## 工程3

工程2で得られた化合物bl(140 mg, 0.350 mmol)をTHF(12 mL)に溶解し、5 mol/L塩酸(2.5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、エタノールでトリチュレーションすることにより、化合物98(130 mg, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.17–2.25 (m, 4H), 2.92 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 3.14 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.33 (brs, 1H), 5.77 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26–7.68 (m, 5H), 8.76 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.

## 実施例 99

[0213] 7-(4-ヒドロキシ-1-シクロヘキセニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物99)

化合物98(120 mg, 0.340 mmol)をメタノール(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、 $-10^\circ\text{C}$ に冷却した。ここへ水素化ホウ素ナトリウム(25 mg, 0.67 mmol)を加え、 $-10^\circ\text{C}$ で1.5時間攪拌した。反応混合物にアセトン(1 mL)を加え、室温まで昇温後、水を加え、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:3) で精製し、次いでエタノールでトリチュレーションすることにより、化合物99 (32 mg, 26%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.50–1.73 (m, 2H), 1.93–2.08 (m, 2H), 2.34–2.40 (m, 2H), 3.13 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.78–3.86 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 5.29 (brs, 1H), 5.46–5.52 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.24–7.36 (m, 2H), 7.37–7.44 (m, 4H), 8.75 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.

### 実施例 100

[0214] 7-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン (化合物100)

#### 工程1

化合物98 (40 mg, 0.11 mmol) を酢酸 (4 mL) に溶解し、酸化白金 (20 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、エタノールで洗浄した。溶媒を減圧留去することにより、3,4-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン (化合物bm) (40 mg, 定量的) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.07–1.94 (m, 9H), 2.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.73–7.38 (m, 6H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  366.

#### 工程2

工程1で得られた化合物bm (74 mg, 0.20 mmol) をクロロホルム (20 mL) に溶解し、二酸化マンガン (350 mg, 4.00 mmol) を加え、室温で40時間、さらに50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1~0:1) で精製し、次いでイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物100 (15 mg, 21%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.12–2.02 (m, 8H), 2.45–2.53 (m, 1H), 3.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.62–3.67 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 5.27 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.21–7.24 (m,

3H), 7.43–7.47 (m, 3H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  364.

### 実施例 101

[0215] 7-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)-5-フェニルキナゾリン(化合物101)

実施例100の工程2における副生成物として、化合物101(16 mg, 22%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.26–2.05 (m, 8H), 2.48–2.56 (m, 1H), 3.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.00–4.05 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.27 (brs, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22–7.26 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 3H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  364.

### 実施例 102

[0216] 7-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物102)

化合物10と4-カルボキシメチルフェニルホウ酸を、実施例11と同様な方法で反応させ、生成物をDMSO-水から再結晶することにより、化合物102を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.05–7.17 (m, 5H), 7.49 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  435.

融点: 260 °C

### 実施例 103

[0217] 7-[4-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物103)

#### 工程1

化合物10を用い、参考例12と同様な方法で5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(

化合物bn)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.17 (s, 12H), 3.16 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.45 (brs, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.64 (dd,  $J = 1.6, 2.2$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

工程2:

工程1で得られた化合物bnと2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロピオン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物103を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.45 (s, 6H), 2.92 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.87 (dd,  $J = 1.6, 2.2$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  463.

#### 実施例 104

[0218] 7-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物104)

化合物bnと3-(4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシフェニル)プロピオン酸を実施例11と同様な方法で反応させ、生成物をエタノールでトリチュレーションすることにより、化合物104を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.32-2.37 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.91 (d,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.04-7.15 (m, 5H), 7.46 (brs, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.54 (s, 2H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  449.

融点: 214 °C

#### 実施例 105

[0219] 7-(5-カルボキシチオフェン-2-イル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物105)

化合物bnと2-ブロモチオフェン-5-カルボン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物105を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91(s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.09 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.36 (s,

1H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).  
APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 427.

### 実施例 106

[0220] 7-[5-(カルボキシメチル)チオフェン-2-イル]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物106)

化合物bnと2-ブロモチオフェン-5-酢酸エチルエステルを用い、実施例11と同様な方法で化合物106を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.97 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 441.

### 実施例 107

[0221] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物107)

化合物8(1.00 g, 2.64 mmol)をDMF(40 m)に懸濁し、ナトリウムチオメトキシド(740 mg, 10.6 mmol)を加え、窒素気流下、90 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、化合物107(960 mg, 定量的)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.10 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 5.41 (brs, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.61 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 364.

### 実施例 108

[0222] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-8-ジフルオロメトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物108)

化合物107(960 mg, 2.64 mmol)をDMF(40 mL)に溶解し、塩化ジフルオロ酢酸ナトリウム(1.21 g, 7.92 mmol)及び炭酸セシウム(2.58 g, 7.92 mmol)を加え、60 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和アンモニウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減



圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1~4:1) で精製し、次いでエタノールでトリチュレーションすることにより、化合物108 (660 mg, 60%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 5.43 (brs, 1H), 7.16–7.20 (m, 1H), 7.29–7.30 (m, 1H), 7.42–7.51 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  416.

### 実施例 109

[0223] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-ジフルオロメトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物109)

化合物108と4-カルボキシフェニルホウ酸を、実施例11と同様な方法で反応させ、生成物をエタノールでトリチュレーションすることにより、化合物109を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.94 (d,  $J = 3.8$  Hz, 3H), 7.10–7.19 (m, 3H), 7.28–7.40 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (t,  $J = 75$  Hz, 1H), 7.73–7.76 (m, 3H), 8.60 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  456.

融点: 230 °C

### 実施例 110

[0224] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-8-エトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物110)

化合物107 (500 mg, 1.37 mmol) を無水DMF (10 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (284 mg, 2.06 mmol) 及びヨウ化エチル (0.165 mL, 2.06 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取後、水で洗浄した。得られた固体をエタノールでトリチュレーションし、化合物110 (464 mg, 86%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.89 (brs, 3H), 4.24 (q,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 7.23–7.30 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.52–7.57 (m, 3H), 8.36 (brs, 1H).

### 実施例 111

[0225] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-エトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリ

ン(化合物111)

化合物110 と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物111 を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.61 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.17 (brs, 3H), 4.32 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.19–7.29 (m, 5H), 7.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.77 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.

### 実施例 112

[0226] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物112)

化合物18 (879 mg, 2.09 mmol) を無水DMFに溶解し、ナトリウムチオメキシド (596 mg, 8.50 mmol) を加え、窒素気流下、90 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を、水で洗浄後、ヘキサン及びジイソプロピルエーテルでトリチュレーションし、化合物112 (490 mg, 58%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.98 (brs, 3H), 7.12–7.21 (m, 5H), 7.30–7.35 (m, 2H), 7.45 (brs, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.38 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.

融点: 291–296 °C

### 実施例 113

[0227] 7-[E-(2-カルボキシエテニル)]-5-(3-クロロフェニル)-8-ジフルオロメトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物113)

#### 工程1

化合物108を用い、実施例21と同様な方法で7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]]-5-(3-クロロフェニル)-8-ジフルオロメトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物bo)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.13 (brs, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.68 (brs, 1H), 6.37 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.16 (dt,  $J = 1.8, 6.6$  Hz, 1H), 7.27

(s, 1H), 7.40–7.55 (m, 4H), 7.81 (t,  $J = 72.3$  Hz, 1H), 8.58 (brs, 1H).

## 工程2

工程1で得られたboを用い、実施例27と同様な方法で化合物113を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.12 (brs, 3H), 5.65 (brs, 1H), 6.32 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.12–7.77 (m, 7H), 8.56 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.

## 実施例 114

[0228] 7-ブロモ-5-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物114)

化合物wを用い、実施例1と同様な方法で化合物114を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.89 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.48–7.57 (m, 3H), 7.65–7.68 (m, 1H), 8.20 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378, 380.

## 実施例 115

[0229] 7-ブロモ-5-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物115)

化合物xを用い、実施例1と同様な方法で化合物115を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.88 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.37 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378, 380.

## 実施例 116

[0230] 7-ブロモ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物116)

化合物yを用い、実施例1と同様な方法で化合物116を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.87 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.37 (dd,  $J = 1.5$ , 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.80 (dd,  $J = 1.5$ , 7.8 Hz, 1H), 8.26 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  412, 414.

## 実施例 117

- [0231] 7-ブロモ-5-(2,5-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物117)

化合物zを用い、実施例1と同様な方法で化合物117を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.89 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.61 (dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  412, 414.

#### 実施例 118

- [0232] 7-ブロモ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物118)

化合物aaを用い、実施例1と同様な方法で化合物118を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.87 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.32 (dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.40 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  412, 414.

#### 実施例 119

- [0233] 7-ブロモ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物119)

化合物abを用い、実施例1と同様な方法で化合物119を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.87 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.56 (brs, 1H), 7.74 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.39 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  412, 414.

#### 実施例 120

- [0234] 7-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物120)

化合物acを用い、実施例1と同様な方法で化合物120を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.88 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.31–7.39 (m, 2H), 7.54–7.61 (m, 3H), 8.41 (s, 1H).

## 実施例 121

- [0235] 7-ブロモ-5-(3-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物121)

化合物adを用い、実施例1と同様な方法で化合物121を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.89 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.14–7.23 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.54–7.62 (m, 2H), 8.37 (brs, 1H).

## 実施例 122

- [0236] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)キナゾリン(化合物122)

化合物aeを用い、実施例1と同様な方法で化合物122を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.89 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.42–7.46 (m, 1H), 7.55–7.84 (m, 4H), 9.45 (s, 1H).

## 実施例 123

- [0237] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(2-ピリジル)キナゾリン(化合物123)

化合物afを用い、実施例1と同様な方法で化合物123を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.12 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.39 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 1.0, 4.8, 7.7$  Hz, 1H), 7.48 (dt,  $J = 1.0, 7.7$  Hz, 1H), 7.85 (dt,  $J = 1.8, 7.7$  Hz, 1H), 8.57 (brs, 1H), 8.78 (ddd,  $J = 1.0, 1.8, 4.8$  Hz, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  345, 347.

## 実施例 124

- [0238] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(3-ピリジル)キナゾリン(化合物124)

化合物agを用い、実施例1と同様な方法で化合物124を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.13 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.46 (brs, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 0.7, 4.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.67 (dt,  $J = 2.0, 7.9$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J = 0.7, 2.0$  Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J = 2.0, 4.9$  Hz, 1H).

## 実施例 125

## [0239] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4-ピリジル)キナゾリン(化合物125)

化合物ahを用い、実施例1と同様な方法で化合物125を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.13 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.44 (brs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (dd,  $J = 1.5, 4.3$  Hz, 2H), 8.51 (brs, 1H), 8.65 (dd,  $J = 1.5, 4.3$  Hz, 2H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  345, 347.

## 実施例 126

## [0240] 7-ブロモ-5-(5-シアノ-3-ピリジル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物126)

化合物aiを用い、実施例1と同様な方法で化合物126を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.14 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.46 (brs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.97 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.78 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

## 実施例 127

## [0241] 7-ブロモ-5-(5-クロロ-2-チエニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物127)

化合物ajを用い、実施例1と同様な方法で化合物127を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.13 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.60 (brs, 1H), 6.82 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

## 実施例 128

## [0242] 5-(5-ベンゾフラザニル)-7-ブロモ-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物128)

化合物akを用い、実施例1と同様な方法で化合物128を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.14 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.45 (brs, 1H), 7.36 (dd,  $J = 1.2, 9.2$  Hz, 1H), 7.81 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J = 1.2, 9.2$  Hz, 1H), 8.62 (brs, 1H).

## 実施例 129

## [0243] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4-テトラヒドロピラニル)キナゾリン(化合物129)

)

化合物amを用い、実施例1と同様な方法で化合物129を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.70–1.75 (m, 2H), 2.46 (brs, 2H), 3.14 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.55–3.63 (m, 2H), 3.77–3.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.13–4.18 (m, 2H), 5.37 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 9.61 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352, 354.

### 実施例 130

[0244] 7-ブロモ-5-シクロヘキシル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物130)

化合物aoを用い、実施例1と同様な方法で化合物130を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.33–1.53 (m, 4H), 1.63 (brs, 2H), 1.81–2.05 (m, 4H), 3.13 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.55 (brs, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.35 (brs, 1H), 7.15 (s, 1H), 9.64 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  350, 352.

### 実施例 131

[0245] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-ピペリジノキナゾリン(化合物131)

化合物apを用い、実施例1と同様な方法で化合物131を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.40–1.52 (m, 1H), 1.71–1.74 (m, 4H), 1.79–1.84 (m, 1H), 2.90–2.94 (m, 2H), 3.14 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.47–3.59 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.37 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 9.52 (brs, 1H).

### 実施例 132

[0246] 7-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-モルホリノキナゾリン(化合物132)

化合物aqを用い、実施例1と同様な方法で化合物132を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.78–2.81 (m, 2H), 3.15 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 3.80–3.84 (m, 4H), 3.93–3.96 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.40 (brs, 1H), 7.07 (s, 1H), 9.57 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  353, 355.

### 実施例 133

[0247] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物

133)

化合物97と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物133を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.15–7.18 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32–7.37 (m, 3H), 7.47 (brs, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.55 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.

#### 実施例 134

[0248] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物134)

化合物114と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物134を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.35–7.41 (m, 1H), 7.50–7.53 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.32 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  418.

#### 実施例 135

[0249] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物135)

化合物115と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物135を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.56 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.

#### 実施例 136

[0250] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(2,3-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物136)



化合物116と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物136を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (dd,  $J = 1.7, 7.8$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.63 (dd,  $J = 1.7, 7.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.35 (brs, 1H).  
APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.

### 実施例 137

[0251] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(2,5-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物137)

化合物117と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物137を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.37 (brs, 1H).  
APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.

### 実施例 138

[0252] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物138)

化合物118と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物138を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.16 (dd,  $J = 1.9, 8.3$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.60 (brs, 1H).  
APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.

### 実施例 139

[0253] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3,5-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物139)

化合物119と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物

139を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.56 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.59 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.

#### 実施例 140

[0254] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物140)

化合物120と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物140を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.34–7.44 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.59 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  438.

#### 実施例 141

[0255] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物141)

化合物121と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物141を合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.12–7.19 (m, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.33–7.41 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.57 (brs, 1H), 12.91 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.

#### 実施例 142

[0256] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)キナゾリン(化合物142)

化合物122と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物142を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.48–7.61 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.55 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.

#### 実施例 143

[0257] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(2-ピリジル)キナゾリン(化合物143)

化合物123と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物143を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 4.01 (s, 1H), 7.03–7.06 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.31–7.36 (m, 1H), 7.17 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.60 (brs, 1H), 8.67–8.69 (m, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.

#### 実施例 144

[0258] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(3-ピリジル)キナゾリン(化合物144)

化合物124と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物144を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J = 4.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.68 (dt,  $J = 1.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.29 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 1.7, 4.7$  Hz, 1H), 8.55 (brs, 1H), 12.91 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.

#### 実施例 145

[0259] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4-ピリジル)キナゾリン(化合物145)

化合物125と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物145を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.52 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 8.55 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.

#### 実施例 146

[0260] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(5-シアノ-3-ピリジル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物146)

化合物126と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物146を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.56 (brs, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.34 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 12.97 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  412.

#### 実施例 147

[0261] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物147)

化合物127と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物147を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.99 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.58 (brs, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.82 (brs, 1H), 12.99 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  426.

#### 実施例 148

[0262] 5-(5-ベンゾフラザニル)-7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物148)

化合物128と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物148を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.77 (brs, 1H), 12.95 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  428.

#### 実施例 149

[0263] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4-テトラヒドロピラニル)キナゾリン(化合物149)

化合物129と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物149を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.58–1.63 (m, 2H), 2.10–2.22 (m, 2H), 2.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.13–3.21 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.89–3.91 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 9.54 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  394.

#### 実施例 150

[0264] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-シクロヘキシル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物150)

化合物130と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物150を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.03–1.08 (m, 2H), 1.31–1.35 (m, 1H), 1.57–1.61 (m, 1H), 1.71–1.74 (m, 4H), 1.96–1.99 (m, 2H), 2.88–2.90 (m, 1H), 2.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 9.59 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.

#### 実施例 151

[0265] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(1-ピペラジニル)キナゾリン(化合物151)

化合物131と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物151を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 0.82–0.87 (m, 1H), 1.22 (brs, 2H), 1.29–1.34 (m, 1H), 1.48 (brs, 4H), 1.69–1.74 (m, 1H), 2.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 2.97–3.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 9.24 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  393.

### 実施例 152

[0266] 7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-モルホリノキナゾリン(化合物 152)

化合物132と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物 152を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.77 (brs, 4H), 2.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.59 (brs, 4H), 3.86 (s, 3H), 7.36 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 9.34 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.

### 実施例 153

[0267] 7-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物153)

化合物97と4-(カルボキシメチル)フェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物153を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 3.9$  Hz, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.09 (s, 4H), 7.16 (m, 3H), 7.32–7.34 (m, 3H), 7.42 (brs, 1H), 8.51 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.

### 実施例 154

[0268] 7-(4-カルボキシメチルフェニル)-5-(2,3-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物154)

化合物116と4-カルボキシメチルフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物154を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.13

(s, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J = 1.7, 7.8$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.62 (dd,  $J = 1.7, 7.8$  Hz, 1H), 8.30 (brs, 1H), 12.29 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  468.

#### 実施例 155

[0269] 7-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-5-(5-クロロ-2-チエニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物155)

化合物127と4-カルボキシメチルフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物155を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.98 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.45 (brs, 1H), 8.78 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  440.

#### 実施例 156

[0270] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-シクロヘキシル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物156)

化合物130と4-カルボキシメチルフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物156を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 0.95–1.15 (m, 2H), 1.24–1.43 (m, 1H), 1.54–1.80 (m, 5H), 1.88–2.10 (m, 2H), 2.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.28 (brs, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 9.58 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  406.

#### 実施例 157

[0271] 7-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]-8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-フェニルキナゾリン(化合物157)

化合物97と4-(2-カルボキシエチル)フェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物157を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.91 (d,  $J$

= 4.4 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.06 (s, 4H), 7.14–7.17 (m, 3H), 7.31–7.34 (m, 3H), 7.40 (brs, 1H), 8.51 (brs, 1H), 12.12 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  414.

### 実施例 158

[0272] 7-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]-5-(5-クロロ-2-チエニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物158)

化合物127と4-(2-カルボキシエチル)フェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物158を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.97 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.49 (brs, 1H), 8.78 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[M+H]^+$  454.

### 実施例 159

[0273] 7-ブromo-5-(3-クロロフェニル)-2-シクロプロピルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物159)

#### 工程1

化合物3 (790 mg, 2.17 mmol)、よう化銅(I) (200 mg, 1.05 mmol)、ジヨードメタン (1.70 mL, 21.1 mmol)、亜硝酸イソアミル (0.870 mL, 6.48 mmol) 及びTHF (20 mL) の混合物を、アルゴン気流下、60 °Cで1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を、セライトを用いてろ過した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、ろ液を合わせたものを、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、7-ブromo-5-(3-クロロフェニル)-2-ヨード-8-メトキシキナゾリン(化合物bp) (666 mg, 65%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.11 (s, 3H), 7.18 (dt,  $J = 1.8, 6.7$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.45–7.55 (m, 3H), 8.62 (s, 1H).

#### 工程2

工程1で得られた化合物bp (300 mg, 0.631 mmol)、シクロプロピルアミン (0.666



mL, 9.61 mmol)、トリエチルアミン(0.260 mL, 1.87 mmol)及びTHF(6 mL)の混合物をアルゴン気流下、70 °Cで3時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え、有機層を抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、エタノールでトリチュレートして精製し、化合物159(149 mg, 58%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.54–0.60 (m, 2H), 0.83–0.89 (m, 2H), 2.89–2.93 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 5.65 (brs, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31–7.32 (m, 1H), 7.40–7.47 (m, 2H), 8.66 (s, 1H).

### 実施例 160

[0274] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-シクロプロピルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物160)

化合物159と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物160を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 0.50–0.55 (m, 2H), 0.68–0.75 (m, 2H), 2.92 (brs, 1H), 3.98 (s, 3H), 7.14–7.17 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33–7.41 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 12.93 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  446.

### 実施例 161

[0275] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物161)

化合物bpとイソプロピルアミンを用い、実施例159の工程2と同様な方法で化合物161を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.25–4.32 (m, 1H), 5.30 (brs, 1H), 7.17–7.20 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.31–7.47 (m, 2H), 8.57 (s, 1H).

### 実施例 162

[0276] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物162)

化合物161と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物162を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.20 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.13–7.16 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33–7.40 (m, 2H), 7.46 (brs, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 12.92 (brs, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  448.

### 実施例 163

[0277] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-2-エチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物163)

化合物bpとエチルアミンを用い、実施例159の工程2と同様な方法で化合物163を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.56 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 5.36 (brs, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

### 実施例 164

[0278] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-エチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物164)

化合物163と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物164を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.42 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.13–7.16 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36–7.37 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 12.8 (brs, 1H).

### 実施例 165

[0279] 7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物165)

化合物bpとシクロプロピルメチルアミンを用い、実施例159の工程2と同様な方法で化合物165を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.25–0.29 (m, 2H), 0.51–0.56 (m, 2H), 1.04–1.14 (m, 1H),

3.38–3.42 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 5.56 (brs, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.30–7.32 (m, 1H), 7.43–7.45 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

#### 実施例 166

[0280] 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物166)

化合物165と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物166を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.26–0.29 (m, 2H), 0.41–0.44 (m, 2H), 1.08–1.12 (m, 1H), 3.17–3.21 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.35–7.38 (m, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 12.9 (brs, 1H).

#### 実施例 167

[0281] 2-ベンジルアミノ-7-ブromo-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物167)

化合物bpとベンジルアミンを用い、実施例159の工程2と同様な方法で化合物167を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.05 (s, 3H), 4.76 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 5.76 (brs, 1H), 7.17–7.47 (m, 10H), 8.58 (s, 1H).

#### 実施例 168

[0282] 2-ベンジルアミノ-7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物168)

化合物167と4-カルボキシフェニルホウ酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物168を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.96 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.15–7.36 (m, 10H), 7.25 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.9 (brs, 1H).

#### 実施例 169

[0283] 5-(3-クロロフェニル)-6-ホルミル-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物169)

化合物aw (1.00 g, 2.92 mmol)、3-クロロフェニルホウ酸 (0.68 g, 4.4 mmol)、テトラ

キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.34 g, 0.29 mmol)、炭酸ナトリウム(0.93 g, 8.8 mmol)、ジオキサン(10 mL)及び水(10 mL)の混合物をアルゴン気流下、3時間加熱還流した。室温まで放冷後、水を加え不溶物をろ別した。ろ液に酢酸エチル、水を加え有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をTHF(10 mL)に溶解し、6 mol/L塩酸(5 mL)を加え、一晚攪拌した。反応混合物を1 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液で中性にし、酢酸エチル、水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物169(0.81 g, 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.17 (brs, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.66 (brs, 1H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.41–7.55 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

#### 実施例 170

[0284] 6-[E-(2-カルボキシエテニル)]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物170)

化合物169(350 mg, 1.07 mmol)をピリジン(7 mL)に溶解し、マロン酸(222 mg, 2.14 mmol)及びピペリジン(0.10 mL, 1.07 mmol)を加えた。90 °Cで1時間攪拌し、反応混合物に水、2 mol/L塩酸を加え、生じた結晶をろ取し、化合物170(369 mg, 94%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.61 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.50–7.62 (m, 4H), 8.38 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H).

#### 実施例 171

[0285] 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-6-[E-[2-(メトキシカルボニル)エテニル]]-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物171)

化合物170(360 mg, 0.973 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.14 mL, 2.0 mmol)及び炭酸カリウム(400 mg, 2.89 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌し、反応混合物に水を加え、生じた結晶をろ取し、化合物171(333 mg, 89%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.15 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.51 (q,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.26–7.28 (m, 2H),

7.41–7.53 (m, 3H), 8.60 (s, 1H).

### 実施例 172

- [0286] 6-(2-カルボキシエチル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物172)

化合物171を用い、実施例32の工程1と同様な方法で化合物172を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.24–7.30 (m, 2H), 7.36–7.40 (m, 1H), 7.52–7.55 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 12.08 (brs, 1H).

### 実施例 173

- [0287] 6-カルボキシ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物173)

化合物169 (200 mg, 0.611 mmol) を THF (1.5 mL)、水 (1.5 mL) 及び *t*-ブタノール (1.5 mL) に懸濁し、亜塩酸ナトリウム (166 mg, 1.84 mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (191 mg, 1.22 mmol) 及びスルファミン酸 (178 mg, 1.83 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水、1 mol/L 塩酸を加え酸性にした。生じた結晶をろ取し、薄層クロマトグラフィーで精製することで化合物173 (100 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.91 (d,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.21–7.27 (m, 1H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.44–7.53 (m, 3H), 7.67 (q,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H).

### 実施例 174

- [0288] 6-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン (化合物174)

化合物bdと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物174を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.12–7.18 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22–7.24 (m, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.35–7.40 (m, 2H), 7.50 (q,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.55 (s, 1H).

## 実施例 175

[0289] 6-(3-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナズリン(化合物175)

化合物beと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物175を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.12–7.17 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.31–7.42 (m, 4H), 7.49 (q,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75–7.80 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

## 実施例 176

[0290] 6-(4-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナズリン(化合物176)

## 工程1

3-クロロ-5-トリフルオロメタンシルホキシピリジンを用い、参考例12と同様な方法で、3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(化合物bq)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.36 (s, 12H), 8.04 (dd,  $J = 2.3, 1.3$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.79 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H).

## 工程2

化合物bdと化合物bqを用い、参考例6と同様な方法で化合物176を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.93 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.55 (q,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.96 (brs, 1H).

## 実施例 177

[0291] 製剤例1:錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

処方 化合物1	20 mg
ラクトース	143.4 mg
馬鈴薯デンプン	30 mg

ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
計	200 mg

## 実施例 178

## [0292] 製剤例2:注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

処方 化合物7	2 mg
D-マンニトール	10 mg
塩酸水溶液	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量
注射用蒸留水	適量
計	2.00 mL

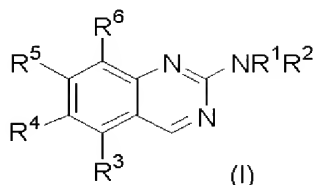
## 産業上の利用可能性

[0293] 本発明により、PDE-IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等が提供される。

## 請求の範囲

[1] 式(I)

[化9]



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または $R^1$ 及び $R^2$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成し、

$R^3$ は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^4$ 及び $R^5$ は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すが、同時に水素原子にはならず、

$R^6$ はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[2]  $R^1$ 及び $R^2$ が同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[3]  $R^1$ 及び $R^2$ が同一または異なって水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルである



請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

- [4]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [5]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル、エチルまたはイソプロピルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [6]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がシクロプロピルまたはシクロプロピルメチルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [7]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がアラルキルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [8]  $R^3$ が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項1〜7のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [9]  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである請求項1〜7のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [10]  $R^3$ が置換もしくは非置換のアリールである請求項1〜7のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [11]  $R^3$ が置換もしくは非置換のフェニルである請求項1〜7のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [12]  $R^3$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基である請求項1〜7のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [13]  $R^4$ または $R^5$ がホルミルまたはカルボキシである請求項1〜12のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [14]  $R^4$ が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである請求項1〜12のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [15]  $R^4$ がカルボキシで置換された低級アルキルまたはカルボキシで置換された低級アルケニルである請求項1〜12のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその

薬理学的に許容される塩。

- [16]  $R^4$ が置換もしくは非置換のアリールである請求項1〜12のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [17]  $R^4$ がカルボキシで置換されたアリールである請求項1〜12のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [18]  $R^5$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルケニルである請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [19]  $R^5$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [20]  $R^5$ がカルボキシで置換された低級アルキル、カルボキシで置換された低級アルケニル、カルボキシで置換されたアリール、カルボキシで置換された芳香族複素環基またはカルボキシで置換された脂環式複素環基である請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [21]  $R^5$ がカルボキシで置換された低級アルキルである請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [22]  $R^5$ がカルボキシで置換されたアリールである請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [23]  $R^5$ がカルボキシで置換されたフェニルである請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [24]  $R^5$ がカルボキシで置換された芳香族複素環基である請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [25]  $R^5$ がカルボキシで置換された脂環式複素環基である請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [26]  $R^5$ がカルボキシメチルで置換された脂環式複素環基である請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

- [27]  $R^5$ がハロゲンである請求項1〜17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [28]  $R^6$ が置換もしくは非置換の低級アルコキシである請求項1〜27のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [29]  $R^6$ がメトキシである請求項1〜27のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [30]  $R^6$ がヒドロキシである請求項1〜27のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [31] 請求項1〜30のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [32] 請求項1〜30のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ (PDE)-IV阻害剤。
- [33] 請求項1〜30のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ (PDE)-IVの機能に関与する疾患の予防及び／または治療剤。
- [34] 請求項1〜30のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、ホスホジエステラーゼ (PDE)-IVの機能に関与する疾患の予防及び／または治療方法。
- [35] ホスホジエステラーゼ (PDE)-IV阻害剤の製造のための、請求項1〜30のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- [36] ホスホジエステラーゼ (PDE)-IVの機能に関与する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、請求項1〜30のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004565

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/84, A61K31/517, A61P3/10, 9/10, 11/08, 13/04, 19/10,  
25/00, 29/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 409/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/84, A61K31/517, A61P3/10, 9/10, 11/08, 13/04, 19/10,  
25/00, 29/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 409/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LI, J.-S. et al., Design of Triple Helix Forming C-Glycoside Molecules, Journal of the American Chemical Society, 2003, Vol.125, No.8, pages 2084 to 2093	1-33,35,36
A	JP 8-501538 A (Schering AG.), 20 February, 1996 (20.02.96), Full text & WO 94/06423 A1 & EP 660711 A1	1-33,35,36
A	JP 56-92875 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 July, 1981 (27.07.81), Full text (Family: none)	1-33,35,36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 April, 2005 (07.04.05)

Date of mailing of the international search report  
26 April, 2005 (26.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004565

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6156758 A (Isis Pharmaceuticals, Inc.), 05 December, 2000 (05.12.00), Full text (Family: none)	1-33,35,36
A	WO 98/22460 A1 (DARWIN DISCOVERY LTD.), 28 May, 1998 (28.05.98), Full text & EP 944616 A1 & JP 2001-504479 A	1-33,35,36

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/004565

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 34

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 34 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/84, A61K31/517, A61P3/10, 9/10, 11/08, 13/04, 19/10, 25/00, 29/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 409/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/84, A61K31/517, A61P3/10, 9/10, 11/08, 13/04, 19/10, 25/00, 29/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 409/04

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	LI, J.-S. et al., Design of Triple Helix Forming C-Glycoside Molecules, Journal of the American Chemical Society, 2003, Vol.125, No.8, pages 2084-2093	1-33, 35, 36
A	J P 8-501538 A (シエーリング アクチエンゲゼルシャフト) 1996.02.20、全文 & WO 94/06423 A1 & EP 660711 A1	1-33, 35, 36

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.04.2005

国際調査報告の発送日

26.4.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 56-92875 A (大日本製薬株式会社) 1981.07.27、全文 (ファミリーなし)	1-33, 35, 36
A	US 6156758 A (Isis Pharmaceuticals, Inc.) 2000.12.05、全文 (ファミリーなし)	1-33, 35, 36
A	WO 98/22460 A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED) 1998.05.28、全文 & EP 944616 A1 & JP 2001-504479 A	1-33, 35, 36



## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 3 4 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。